

**AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
DIREKTOR: PROF. DR. H.J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**Offene und laparoskopische multiviszerale Resektionen bei
fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen
Klinische und onkologische Langzeitergebnisse**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät der
Universität Regensburg

vorgelegt von Moanis Ajaj

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Dr.med. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ayman Agha (KH Bogenhausen)

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Roland Büttner (KH Bogen)

Termin: 04.02.2015 und 12.02.2015

**Offene und laparoskopische multiviszerale Resektionen bei
fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen**

Klinische und onkologische Langzeitergebnisse

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Epidemiologie	3
1.2 Klassifikation kolorektaler Karzinome	3
1.3 Diagnostik und Staging	5
1.3.1 Kolonkontrastmitteleinlauf	5
1.3.2 Computertomographie	6
1.3.3 Tumormarker	6
1.4 Anatomische Gegebenheiten	7
1.5 Histologie	8
1.6 Chirurgische Therapie kolorektaler Karzinome	8
1.7 Spezielle Situationen der chirurgischen Therapie	10
1.7.1 Therapie Synchroner Mehrfachkarzinome	10
1.7.2 Multiviszerales Resektionen	10
1.7.3 Behandlung von Fernmetastasen	10
1.7.4 Palliativoperationen	10
1.8 Adjuvante und palliative Therapie	10
1.9 Fragestellung	12
 Kapitel I : Offene multiviszerales Resektionen bei kolorektalen Karzinomen	 13
 I.2 . Patienten und Methodik	 14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Lokalisationen des Tumors	14
2.3. Auswertung der Patientendaten und statistische Methoden	18
 I.3. Ergebnisse von 223 Patienten nach multiviszeral chirurgischer Resektion	 18
3.1 Kurzzeitergebnisse- Vergleich mit 170 Patienten mit T4-Stadium und nur mit Resektion des tumortragenden Anteils	18
3.1.1 Patientencharakteristika,	18
 I.4. Multiviszerales Resektion	 23
4.1 Tumorfunktionen bei multiviszeraler Resektion	24
4.2 Radikalität	25
4.3 Operationsverfahren	26
 I.5. Postoperativer Verlauf	 27
5.1 Komplikation und Letalität	29
5.2 Neoadjuvante und adjuvante Behandlung	32
5.3 Rezidive	33
5.3.1 Rezidivraten	33
5.3.2 Rezidivmuster	34
5.3.3 Rezidivfreies Überleben	35
5.4 Langzeitüberleben	36

I.6. Diskussion	38
6.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	38
6.2 Anteile der multiviszeralen Resektionen	38
6.3 Lokalisationen des Primärtumors	40
6.4 Art der multiviszeralen Resektion	40
6.5 Tumorinfiltrationen versus entzündliche Adhärenz	41
6.6 Postoperative Komplikationen und Letalität	42
6.7 R0-Resektion, additive Therapie und Rezidive	42
6.8 Langzeitüberleben	44
6.9 Schlussfolgerungen	45
I.7. Zusammenfassung	46
 Kapitel II : Laparoskopische multiviszerale Resektionen	
bei kolorektalen Karzinomen	48
II.1. Patienten und Methodik	49
1.1. Patientenkollektiv	49
1.2. Auswertung der Patientendaten und statistische Methoden	51
II.2. Ergebnisse von 50 Patienten nach laparoskopischer multiviszeral	
chirurgischer Resektion	53
2.1 Patientencharakteristika	53
II.3. Histopathologische Daten	56
II.4. intraoperative und postoperative Daten	60
II.5. Postoperative Komplikationen	62
II.6. Rezidive und Langzeitüberleben	64
II.7. Diskussion	65
7.1 Technische Probleme einschließlich der Umwandlung	65
7.2 Morbidität	66
7.3 Onkologische Ergebnisse	67
7.4 Einschränkungen	70
I+II. 8. Literaturverzeichnis	71
I+II.9. Abbildungsverzeichnis	76
I+II.10. Tabellenverzeichnis	78

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das Kolonkarzinom gehört zu den häufigsten Tumoren in den westlichen Industrienationen. Weltweit ist es der vierthäufigste Tumor [1]. In den USA wurden kolorektale Karzinome bezüglich Inzidenz und Mortalität für 2007 als die dritthäufigste Krebserkrankung eingeschätzt. Das kolorektale Karzinom ist mittlerweile für beide Geschlechter die z w e i t häufigste Krebserkrankung in Deutschland, bei deutlich steigender Inzidenz. Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland wird für Männer und Frauen zusammen auf über 70.000 geschätzt. Die kolorektalen Karzinome stehen bei Männern mit einer Häufigkeit von 16,3 % aller Krebserkrankungen an zweiter Stelle nach dem Prostatakarzinom (22,3 %) und schon vor dem Bronchialkarzinom (14,9 %). Der Anteil des kolorektalen Karzinoms bei Frauen beträgt 17,4 %, welches damit auch an zweiter Stelle nach dem Mammakarzinom (26,8 %) steht [2].

Beide Geschlechter sind also annähernd gleich häufig betroffen. Der Manifestationsgipfel des kolorektalen Karzinoms liegt im 6. und 7. Lebensjahrzehnt [3, 4, 5, 6, 8]. Nur 5 % werden vor dem 45. Lebensjahr diagnostiziert. Nach dem 50. Lebensjahr steigt die Häufigkeit sprunghaft um den Faktor 10 an. Männer erkranken im Mittel mit 69, Frauen mit 75 Jahren – also vergleichsweise spät [2]. Hereditäre Formen des kolorektalen Karzinoms können sich jedoch wesentlich früher manifestieren [7].

1.2. Klassifikation kolorektaler Karzinome

Die kolorektalen Karzinome werden histopathologisch nach dem TNM-System und dem UICC–System klassifiziert. Falls eine Kategorie unbestimmt blieb, wurde der Tumor als UICC X eingeordnet. Alle Adenokarzinome des Dickdarms, deren aboraler Rand mit dem starren Rektoskop nicht mehr als 16 cm proximal der Anokutanlinie lagen, wurden als Rektumkarzinome klassifiziert.

Kolon- und Rektumkarzinome wurden getrennt erfasst und ausgewertet. Diese strikte Trennung ist zwingend notwendig, da das Rektum Unterschiede im Vergleich zum Kolon aufweist:

Der Lymphabfluss des Rektums verläuft im oberen Drittel entlang der Vena mesenterica inferior zu den paraaortalen Lymphknoten, im mittleren Rektumdrittel entlang der beiden Venae iliacae internae zur Beckenwand und im distalen Rektumdrittel über den Plexus hämorrhoidales in die Leistenregion. Das Rektum liegt überwiegend extraperitoneal und hat somit keinen serosalen Überzug. Zirkumferentiell wird das Rektum durch lockeres, lymphgefäßreiches Fettbindegewebe, das Mesorektum, ummantelt und durch das knöcherne Becken begrenzt. Diese anatomischen Besonderheiten sowie der darin begründete operationstechnisch anspruchsvolle Situs bedingen unter anderem das Problem des Lokalrezidivs des Rektumkarzinoms und zwingen zu einer separaten Betrachtungsweise.

Um die Ausdehnung und die damit verbundene Therapieplanung und Prognose des kolorektalen Karzinoms exakt und objektiv bestimmen zu können, wurde bereits 1932 eine Einteilung dieser Karzinome nach Dukes eingeführt. Hier wurde bereits die Tiefenausdehnung des Tumors, aber auch das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen berücksichtigt. Diese Einteilung, die sich primär an der Infiltration definierter anatomischer Strukturen orientierte, wurde im Laufe der Zeit öfters modifiziert (z. B. nach Astler und Coller [9]). Seit 1987 existieren die von der Union internationale contre le cancer (UICC) und die von der American Joint Committee on Cancer (AJCC) entwickelte TNM-Klassifikation mit vier Stadieneinteilungen [10]. Zuletzt wurde diese Klassifikation im Jahr 2002 erweitert und weitere risikoadaptierte Unterteilungen der UICC-Stadien II und III getroffen.

Tabelle 1-3 zeigen die TNM-Klassifikation der WHO und Tabelle 4 die TNM-Klassifikation mit UICC-Stadien von 1987 sowie deren Modifikation von 2002. Außerdem wird die Dukes-Klassifikation von 1932 dargestellt.

T-Primärtumor

Tabelle 1: T-Klassifikation von kolorektalen Karzinomen

TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Karzinom auffindbar
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4	Tumor perforiert das viszerale Peritoneum und/oder infiltriert direkt in andere benachbarte Organe oder Strukturen

N-Regionäre Lymphknoten

Tabelle 2: N-Klassifikation von kolorektalen Karzinomen

NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten

M-Fernmetastasen

Tabelle 3: M-Klassifikation von kolorektalen Karzinomen

MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Zur besseren Planung und Einschätzung von Behandlungsstrategien werden anhand der TNM-Klassifikation Stadiengruppen gebildet. Abgeleitet vom pathophysiologischen postoperativen Befund stellen sie den Schweregrad der Tumorerkrankung dar und erleichtern somit Aussagen zu prognostischen Faktoren.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms der WHO mit UICC-Stadieneinteilung von 1987, der Modifikation von 2002 sowie der Dukes-Stadieneinteilung von 1932

UICC	Modifiziert 2002	T	N	M	DUKES
0	0	Tis	N0	M0	
I	I	T1	No	M0	A
		T2	N0	Mo	
II	IIA	T3	N0	M0	B
	IIB	T4	N0	M0	
III	IIIA	T1	N1	M0	C
		T2	N1	M0	
	IIIB	T3	N1	M0	
		T4	N1	Mo	
	IIIC	Tx	N2	M0	
IV	IV	Tx	Nx	M1	D

Bei ca. 10 % [11, 12, 13, 14, 15, 16] der Patienten mit kolorektalem Karzinom ist das lokale Tumorwachstum bei Diagnosestellung so weit fortgeschritten, dass sich makroskopisch bereits Adhäsionen bzw. Infiltrationen benachbarter Organstrukturen zeigen [12]. Diese Situation erfordert die erweiterte Tumoresektion en-bloc, die bei Mitresektion befallener Organe auch als multiviszerales Resektion (MVR) bezeichnet wird und in der Regel in kurativer Absicht erfolgen kann. Auf diesem Subkollektiv liegt das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit.

1.3 Diagnostik und Staging

Die häufigsten Symptome des kolorektalen Karzinoms sind rektale Blutungen, Veränderungen der Stuhlgewohnheiten und unspezifische Bauchschmerzen [20]. Neben perianalem Blutabgang können auch unspezifischere Symptome wie Gewichtsverlust oder Symptome einer Anämie auf ein malignes Geschehen hinweisen [20, 21]. Da jedoch nicht alle Patienten mit einem Kolonkarzinom Symptome aufweisen, nimmt die Screening-Untersuchung der asymptomatischen Bevölkerung einen hohen Stellenwert ein.

Im Folgenden sollen Untersuchungen aufgeführt werden, die der Sicherung der Diagnostik und dem Staging dienen [22] und in der vorliegenden Auswertung dokumentiert wurden. Der Hämocculttest (Test auf okkultes Blut im Stuhl) und die Koloskopie: Screening asymptomatischer Bevölkerung beschrieben.

1.3.1 Kolonkontrastmitteleinlauf

Beim Kolonkontrastmitteleinlauf wird der Dickdarm röntgenologisch untersucht. Dabei wird ein wasserlösliches oder bariumsulfathaltiges Kontrastmittel mittels Einlauf in den Mastdarm gebracht. Während sich das Kontrastmittel im gesamten Kolon verteilt, werden unter Umlagerung des Patienten Röntgenaufnahmen des Darmes unter Durchleuchtung angefertigt. Durch ein Kolon-KE können vor allem stenosierende Geschehen (z. B. mechanischer Ileus) im Darm festgestellt werden. Bei Verdacht auf eine Perforation ist ein Kolon-Kontrasteinlauf kontraindiziert. Allerdings wird die Effizienz dieser Untersuchung von einigen Autoren als unklar angesehen [22, 23,24].

1.3.2 Computertomographie

Eine inzwischen etablierte Technik zum präoperativen Staging und zur OP-Vorbereitung ist die Computertomografie des Abdomens.

Die Computertomografie ist meist flächendeckend verfügbar. In Studien betrug die Sensitivität für die Beurteilung der Tiefeninfiltration 66-88 %, für das Vorhandensein von Lymphknoten etwa 60 % [25, 26]. Neben den Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut ist die so genannte virtuelle Koloskopie mittels Computertomografie (CT-Kolonografie) ein alternatives Verfahren zur Endoskopie im Rahmen von Screenings bzw. Krebsvorsorgeuntersuchungen. Zwar ist die Sensitivität geringer (erkennbar sind polypöse Läsionen ab einer Größe von 6 mm), jedoch dürfte die Bereitschaft, sich dieser Untersuchung zu unterziehen, bei einigen Patienten aufgrund der geringeren Invasivität (keine Schmerzbelastung) höher sein [27].

1.3.3 Tumormarker

Das CEA = Carzinoembryonale Antigen ist ein Oberflächen-Glykoprotein aus der Immunglobulinsuperfamilie [28]. CEA wird vor allem von malignen Tumorzellen gebildet und in deren Zellmembran eingebaut sowie sezerniert. Es fungiert als interzelluläres Adhäsionsmolekül zur Aggregation von Kolonkarzinomzellen [28]. Jedoch kann es auch bei gutartigen Erkrankungen und bei Rauchern in erhöhtem Maße vorliegen. Aufgrund seiner geringen Spezifität ist es nicht als Screeningparameter zur Tumorsuche geeignet. CEA wird als Tumormarker zur Beobachtung des Verlaufs maligner Geschehen verwendet. Die Höhe der Serumkonzentration korreliert mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium und einem schlechteren Langzeitüberleben [29].

Die Normwerte für CEA sind alters- und nikotinabhängig. Das Zentrallabor der Universitätsklinik Homburg gibt folgende Werte an:

Tabelle 5: Grenzwerte für CEA

Patientenalter	Raucher	Normwert
< 40 Jahre	Nein	3,8 ng/ml
40 Jahre	Nein	5,0 ng/ml
< 40 Jahre	Ja	5,5 ng/ml
40 Jahre	Ja	6,5 ng/ml

Als ergänzender Tumormarker kann das CA 19-9 = Carbohydrat Antigen 19-9 untersucht werden. In einer Studie von Treska et al. wurden die präoperativen Serumspiegel von CEA, CA 19-9, CA 72-4, TK (Thymidinkinase), TPA (Tissue polypeptid Antigen) und TPS (Tissue specific Antigen) gemessen, um die Signifikanz auf das krankheitsfreie Intervall sowie das Patientenüberleben nach resezierten kolorektalen Lebermetastasen zu analysieren. Dabei stellten sich TPA und TPS als gute Prognosemarker heraus [30].

1.4 Anatomische Gegebenheiten

Das Abdomen wird vom Kolon im Uhrzeigersinn umspannt. Das Kolon besteht aus den Abschnitten Coecum mit Appendix, Colon ascendens, rechte Flexur, Colon transversum, linke Flexur, Colon descendens und Sigma. Die Ileozökalklappe bildet den Übergang vom Dünn- zum Dickdarm und befindet sich in Höhe der Grenze zwischen Coecum und Colon ascendens. Die Grenze zwischen Kolon und Rektum ist definiert als eine Linie gemessen 16 cm oral der Anokutanlinie und befindet sich in etwa in Höhe des 3. Sakralwirbels. Colon ascendens und descendens liegen sekundär retroperitoneal, Colon transversum und Colon sigmoideum intraperitoneal. Das Sigma unterscheidet sich vom Rektum durch das Vorhandensein von Appendices epiploicae und der Tänen sowie durch den vollständigen Überzug mit Peritoneum [31, 32, 33].

Die Durchblutung des Dickdarms erfolgt über zunächst radiäre Arterien, welche über Arkaden miteinander verbunden sind. Die Blutversorgung des rechten Kolons bis etwa zum distalen Drittel des Colon transversum (Canon-Böhm'scher Punkt) erfolgt über Äste der A. mesenterica superior, während das restliche Kolon von der A. mesenterica inferior versorgt wird. Die Riolan-Anastomose ist eine vorkommende Kollaterale, die die A. mesenterica superior mit der A. mesenterica inferior verbindet. In ihrem Bereich ist der Blutfluss der beiden Aa. mesentericae gegeneinander gerichtet. Das gewährleistet einen gleichmäßigen Druckgradienten und Blutfluss in allen quer dazu gerichteten Abgängen der das Kolon versorgenden Arterien. Die Riolan-Anastomose kann jedoch in 10 % der Fälle fehlen. Dies kann zu Beeinträchtigungen der Durchblutungssituation bei individueller Patientensituation führen und sollte bei der Operationsstrategie berücksichtigt werden [35]. Der venöse Abfluss des Kolons erfolgt über das Pfortadersystem in die Leber, welche dadurch das primäre Organ der hämatogenen Metastasierung darstellt.

Der Lymphabfluss des Kolons erfolgt entlang der Arterien. Man unterscheidet vier Hauptkategorien von Lymphknoten: epikolische (an der Darmwand), parakolische (entlang der Arkaden), intermediäre (entlang der Hauptgefäße) und zentrale (paraaortale) Lymphknoten. Ein metastatischer Befall der an der Aorta gelegenen Lymphknoten wird bereits als prognostisch ungünstige Fernmetastase gewertet. (M1 lym, nach UICC) Die tangentielle parakolische Lymphmetastasierung erfolgt meist über wenige Zentimeter (bis ca. 10 cm) bis zur nächsten Gefäßarkade und dann entlang dieser in radiärer Richtung. Bei einer Tumorlokalisation im Bereich der Riolan-Anastomose ist eine Metastasierung sowohl in Richtung der A. mesenterica-superior als auch in Richtung der A. mesenterica inferior möglich, während diese bei einer Lokalisation proximal oder distal davon meist nur in eine der Richtungen erfolgt [33, 36, 32]. Erwähnenswert ist, dass die Tiefe der lokalen Tumorinvasion mit dem Lymphknotenbefall korreliert [38]. Ebenso weist eine histopathologisch nachgewiesene Infiltration des Tumors in Blut- oder Lymphgefäße auf ein höheres Risiko für hämatogene bzw. lymphogene Metastasierung hin [39].

Wie Chang et al. in einer systematischen Übersichtsarbeit zum Stellenwert der Lymphknotenausbeute beim Kolonkarzinom zeigen, korreliert die Anzahl der entfernten und untersuchten Lymphknoten bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium UICC II und UICC III positiv mit der Prognose der Patienten [37].

1.5 Histologie

Bei Diagnosestellung des kolorektalen Karzinoms sollte eine Aussage über Tumortyp, Differenzierungsgrad und Lymphgefäßinvasion getroffen werden. Die Bestimmung des Tumortyps richtet sich maßgeblich nach der WHO-Klassifikation. Diese unterscheidet prinzipiell zwischen muzinösen und nichtmuzinösen Adenokarzinomen sowie weiteren selteneren Karzinomtypen wie z.B. Siegelringzellkarzinomen, adenosquamösen, kleinzelligen und undifferenzierten Karzinomen [41]. Beim histologischen Differenzierungsgrad ist eine Unterscheidung in sogenannte Low-grade- und High-grade-Karzinome zur Therapieplanung ausreichend. Schlecht differenzierte muzinöse und nichtmuzinöse Adenokarzinome (G3), Siegelringzellkarzinome, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome werden als High-grade-Karzinome klassifiziert [41].

1.6 Chirurgische Therapie kolorektaler Karzinome

Die chirurgische Therapie der kolorektalen Karzinome richtet sich nach den betroffenen Darmabschnitten. Durch die Resektion der versorgenden Gefäße und des dadurch definierten Lymphabflussgebietes wird das Ausmaß der Darmresektion bestimmt [40]. Je nach Lage des Tumors werden vorgeschriebene Darmabschnitte reseziert. Wichtig ist hierbei, dass bei allen Operationsverfahren der tumortragende Darmabschnitt mit Mesenterialgefäßen bis zu deren Ursprung inklusive Mesenterium und zugehöriger Lymphabflusswege radikal und en-bloc entfernt wird. Bei Rektumkarzinomen ist der Nutzen dieses radikalen chirurgischen Vorgehens durch prospektiv randomisierte Studien erwiesen [42]. Beachtet werden muss, dass so wenig perirektales Gewebe wie möglich in situ verbleibt, da dadurch die Lokalrezidivrate negativ beeinflusst wird [42]. Andererseits sollten die sakralen Nervenstrukturen respektiert werden, um einen maximalen Erhalt der Beckenorganfunktion zu gewährleisten. Deshalb wird heute die totale mesorektale Exzision (TME) nach Bill Heald durchgeführt [42]. Hierbei erfolgt eine scharfe Trennung des kompletten Mesorektums von der viszeralen Beckenfazie unter Beachtung der neuralen Strukturen [43].

Der gewählte Sicherheitsabstand der kurativen Resektion des Rektumkarzinoms richtet sich nach dem histologischen Differenzierungsgrad. High-grade-Karzinome müssen mit einem größeren distalen Resektionsabstand (3-4 cm) am aufgespannten Präparat als Low-grade-Karzinome (2 cm) entfernt werden [41]. Bei Kolonkarzinomen genügt ein Sicherheitsabstand von 2 cm [40].

Kann dieser Sicherheitsabstand eingehalten werden, wird das Rektumkarzinom normalerweise durch eine tiefe anteriore Rektumresektion (TAR) versorgt. Bei tiefsitzenden Rektumkarzinomen (< 5 cm ab Anokutanlinie), bei denen der notwendige Sicherheitsabstand nicht eingehalten werden kann, wird eine abdominoperineale Rektumexstirpation (APRE) mit endständiger Anus-*praeter*-Anlage durchgeführt. Beide Operationsarten werden heute mit der TME kombiniert.

Noch vor 60 Jahren galten Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom mit Infiltration von Nachbarorganen als inoperabel [14].

Als E.M. Bricker im Jahre 1940 die totale pelvine Exenteration bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom durchführte und Sugarbaker im Jahre 1946 [44] über die Entfernung tumoradhärenter Organstrukturen mit einer 3-Jahres-Überlebensrate von 45 % berichtete, waren die ersten Schritte hin zur modernen multiviszeralen Resektion erfolgt.

Die Definition der multiviszeralen Resektion bei kolorektalen Karzinomen lautet: Resektion des tumortragenden Dickdarmabschnittes und des dazugehörigen Lymphabstromgebietes in Kombination mit der Resektion von Nachbarorganen oder -strukturen bei lokaler Ausdehnung des Tumors.

Die multiviszerale Resektion beinhaltet nicht die Entfernung von Metastasen und nicht die gleichzeitige Entfernung von Organen aufgrund zusätzlicher Erkrankungen [45, 46].

Zentraler Bestandteil ist die En-bloc-Resektion des tumorbefallenen Darmabschnittes und der adhärennten Nachbarorgane oder -strukturen. Die stumpfe oder scharfe Trennung der Adhärenzen muss dabei zwingend unterlassen werden, zum einen, um eine Tumorzelldissemination zu verhindern, zum anderen, um kein Tumorgewebe in situ zu belassen [45, 47]. Dies beinhaltet, dass T3-Tumore mit entzündlicher Adhäsion miteingeschlossen werden müssen, da makroskopisch eine Tumordinfiltration nicht sicher ausgeschlossen werden kann [48, 11, 12, 49, 15, 16].

Die Gewinnung intraoperativer Schnellschnittbiopsien zur Bestimmung der Tumorausdehnung verbietet sich, da dadurch die Gefahr der örtlichen Tumorzellverschleppung [50] mit signifikanter Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit steigt [51]. Diese Prinzipien bezüglich der multiviszeralen Resektion werden von der S3-Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004 empfohlen [51].

Die En-bloc-Resektion des Tumors im Rahmen einer multiviszeralen Resektion folgt dabei dem chirurgischen Grundprinzip der größtmöglichen lokalen Radikalität. Diesem Prinzip steht ein potentieller Funktionsverlust entgegen. Im Falle einer multiviszeralen Resektion gewinnt dies besondere Bedeutung, da neben dem tumortragenden Darmabschnitt auch adhärente Organe mit entfernt werden, was einen noch größeren Funktionsverlust zur Folge haben könnte (z. B. Anus praeter, Ureterostoma). Zusätzlich kann es zu einer Verschlechterung der Lebensqualität kommen (Inkontinenz, Gangbild). Dieser Funktionsverlust kann nur in Kauf genommen werden, wenn dem „hohen Preis“ für die Radikalität ein messbarer Nutzen, im Sinne der Kuration einer längeren Überlebenszeit oder einer Verbesserung an Lebensqualität, gegenübersteht

Per Definition ist die Entfernung von gleichzeitig bestehenden Metastasen keine multiviszerale Resektion. Patienten mit resektablen Metastasen, die auf die Leber oder Lunge beschränkt sind, werden in der Regel primär reseziert. Diese Resektionsmöglichkeit ist abhängig von der Lage der Metastasen in Bezug zu großen Gefäßen, der vorhandenen Vorschädigung der Leber oder Lunge und dem zu erwartenden Residualvolumen. Die Resektion dieser Fernmetastasen kann sowohl synchron als auch metachron erfolgen [51].

1.7 Spezielle Situationen der chirurgischen Therapie

1.7.1 Therapie synchrone Mehrfachkarzinome

Das Resektionsausmaß orientiert sich an der Summe der jeweiligen Lymphabflussgebiete. Somit kann sich eine subtotale Kolektomie mit Ileo-Sigmoidostomie bzw. Ascendo-Rektostomie oder eine totale Kolektomie mit Ileo-Rektostomie ergeben. Bei gleichzeitigem Auftreten eines Rektumkarzinoms ist der Eingriff mit den entsprechenden Verfahren des Rektumkarzinoms zu kombinieren [33, 52].

1.7.2 Multiviszerale Resektionen

Bei Infiltration von Nachbarorganen durch den Tumor werden die genannten Operationen am Kolon mit der Resektion der betroffenen Organe oder Strukturen kombiniert. Hierbei ist neben der radikulären Lymphknotendisektion eine multiviszerale Resektion en bloc unter strikter Vermeidung von Inzisionen oder Einrissen und ebenso eine Biopsie in der Gegend der vermuteten Tumordinfiltration durchzuführen [58, 77].

1.7.3 Behandlung von Fernmetastasen

Die operative Entfernung der Fernmetastasen bietet die einzige kurative Therapiemöglichkeit. Diese ist indiziert, sofern eine komplette Resektion (R0) möglich ist und das Risiko des Eingriffs vertretbar erscheint. Im anderen Fall bleibt die lokale oder systemische Chemotherapie als Behandlungsmöglichkeit. Eine (palliative) Strahlentherapie ist bei Metastasen des Skeletts und des ZNS indiziert [52, 32].

1.7.4 Palliativoperationen

In bis zu 15 % der Fälle ist aufgrund ausgedehnter Metastasierung oder schlechtem Allgemeinzustand des Patienten und in 5 % wegen lokaler Inoperabilität eine kurative Operation nicht möglich. Wenn Aufgrund nicht kurativ resektabler Fernmetastasen bzw. peritonealer Tumoraussaat eine radikale Resektion nicht möglich ist, sollte dennoch versucht werden, den Tumor so vollständig wie möglich zu entfernen, um die Darmpassage sicherzustellen und weiteren Komplikationen wie Ileus, Blutung und Perforation vorzubeugen. Die Darmpassage muss sichergestellt werden, wobei hier eine segmentale Resektion knapp im Gesunden ausreichend sein kann. Bei nicht resektablem Tumor ist ein dem Karzinom vorgeschalteter Anus praeter bzw. eine innere Umgehungsanastomose indiziert. Zudem besteht die Option einer systemischen palliativen Chemotherapie, welche bei einigen Patienten eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Überlebenszeit bewirkt [52, 32].

1.8 Adjuvante und palliative Therapie

Seit einigen Jahren geben Leitlinien einheitliche Empfehlungen für die adjuvante und/oder additive Therapie der kolorektalen Karzinome. Gestützt durch Studienergebnisse und Konsensuskonferenzen wurden und werden diese Leitlinienempfehlungen regelmäßig überarbeitet und gegebenenfalls revidiert. Zuletzt erfolgte eine komplette Revision der Leitlinien 2004 (S3-Leitlinienkonferenz „Kolorektales Karzinom“ 2004).

Vor 2004 galten die Konsensusvereinbarungen der CAO, AIO und ARO, die besagten, dass kolorektale Karzinome im Stadium UICC II und III außerhalb von Studien eine postoperative 5-FU-basierte Chemotherapie erhalten sollten. Rektumkarzinome sollten zusätzlich aufgrund des deutlich erhöhten Lokalrezidivrisikos eine postoperative Radiotherapie erhalten [53, 54]. Neoadjuvante Therapieprotokolle waren allein T4-Tumoren vorbehalten.

Nach der neuesten Leitlinienkonferenz von 2004 wird nur noch für Kolonkarzinompatienten im Stadium UICC III nach R0-Resektion eine adjuvante 5-FU/Folinsäure-basierte Chemotherapie empfohlen. Kolonkarzinompatienten im Stadium UICC II sollten nur bei ausgewählten Risikosituationen (T4-Tumor, intraoperativer Tumoreinriss, Notfalloperation) eine adjuvante Chemotherapie erhalten, ansonsten ist eine adjuvante Therapie bei R0-Resektion nicht erforderlich.

Bei Rektumkarzinompatienten im Stadium UICC II und III ist keine adjuvante, sondern analog T4-Tumoren eine neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie indiziert.

Bereits vor diesen Leitlinien wurde versucht, die Therapie der kolorektalen Karzinome durch unterschiedlichste Therapieansätze zu verbessern, von denen einige in der Praxis angewandt werden. Beispielsweise besteht ein wirksamer Behandlungsansatz von Lebermetastasen in der lokalen Applikation von Chemotherapeutika über ein intraarterielles Kathetersystem (A. gastroduodenalis). Der Stellenwert dieser regionalen Chemotherapie bei isoliert inoperablen Lebermetastasen ist im Vergleich zu den verbesserten Möglichkeiten der systemischen Chemotherapie nicht gesichert [40]. Ein Einsatz wird in den neuesten Leitlinien nur innerhalb klinischer Studien empfohlen [51]. Die Therapie inoperabler Metastasen erfolgt auch bei Lebermetastasen durch eine systemische Chemotherapie. Diese palliative Chemotherapie sollte auch bei fehlenden metastasenbezogenen Symptomen begonnen werden. In der Regel sollte aufgrund höherer Ansprechraten primär eine Kombinationstherapie als First-Line-Therapie erfolgen [51].

1.9. Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie sich die vermutete Infiltration der benachbarten Organe bewahrheitet hat und welcher „Preis“ (Morbidity) welchem Nutzen (Radikalität, Überleben) bei der multiviszeralen Resektion des kolorektalen Karzinoms gegenübersteht.

Hierfür wurde eine retrospektive Analyse der multiviszeralen Resektionen kolorektaler Karzinome an der Universitätsklinik Regensburg im Zeitraum zwischen 1992 und 2011 durchgeführt.

Folgende Fragen wurden dabei berücksichtigt:

1. Welche Organe und Organstrukturen wurden im Rahmen erweiterter Resektionen mit entfernt?
2. Wahre Infiltration im Vergleich zu nicht wahrer Infiltration
3. Wie war die Morbidity und Letalität multiviszeraler Resektionen im Gesamtkollektiv und in der Vergleichsgruppe?
4. Welche Rezidivrate und welches Rezidivmuster zeigten sich bei dem Patientenkollektiv?
5. Wie hoch war die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate der extended-resection-Gruppe im Vergleich zu der non-extended-resection-Gruppe?
6. Wie hoch war die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der extended-resection-Gruppe im Vergleich zu der non-extended-resection-Gruppe?

Kapitel I

Offene multiviszzerale Resektionen bei kolorektalen Karzinomen

I.2 .Patienten und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

In der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Regensburg wurden in der Zeit von 1992 bis 2011 223 Patienten mit vorher histologisch gesicherten und in Nachbarorganen infiltrierenden kolorektalen Karzinomen multiviszeral reseziert (extended resection) [49].

Im Rahmen einer retrospektiven Studie erfolgte die Auswertung der Infiltration, Morbidität und Langzeitüberleben. Als Vergleichsgruppe dienten 170 operierte Patienten mit kolorektalen Karzinomen aus dem gleichen Zeitraum und mit einem T4-Stadium (non-extended resection).

Bei 223 Patienten wurde eine multiviszerale Resektion im Sinne einer En-bloc-Operation des tumortragenden Darmabschnittes mit Resektion adhärenter Nachbarorgane oder -strukturen durchgeführt (extended resection), Definition multiviszerale Resektion (siehe Seite 10). Histologisch erwiesen die 223 Patienten ein T3- oder T4-Stadium.

Bei den 170 übrigen Patienten mit einem T4-Tumorstadium erfolgte nur die Resektion des tumortragenden Darmanteils ohne Resektion weiterer Organe oder Strukturen (non-extended resection). Dieses Kollektiv wurde dem Kollektiv der multiviszeral resezierten Patienten gegenübergestellt.

2.2 Lokalisationen des Tumors

Die Tabellen 6 und 7 und Abbildung 1 zeigen die Verteilung der kolorektalen Karzinome im gesamten Dickdarm. Eine Unterteilung des Dickdarms erfolgte in Zökum, Kolon ascendens, Flexura dextra, Kolon transversum, Flexura sinistra, Kolon descendens, Kolon sigmoideum, rektosigmoidaler Übergang und Rektum.

Eine weitere Unterteilung der Höhe des Rektumkarzinoms erfolgte in drei Drittel: oberes, mittleres und unteres Rektumdrittel.

Bei etwa 36,3 % (81/223) der extended-resection-Patienten fand sich das Karzinom im Rektum oder rektosigmoidalen Übergang, bei den non-extended-resection-Patienten befand sich das Karzinom bei 23,5 % (40/170) der Patienten im Rektum oder im rektosigmoidalen Übergang. 63,7 % (142/223) der Patienten der extended-resection-Gruppe und 76,5 % (130/170) der non-extended-resection-Gruppe hatten ein Kolonkarzinom.

Die häufigsten Lokalisationen des Kolonkarzinoms war im Colon Sigmoideum, Coecum und Colon ascendens (extended- resection 25,1 % (56/223), 16,6 % (37/223), 5,4 % (12/223) vs. non-extended- resection 25 % (40/170), 23,5 % (27/170), 18,2 % (31/170).

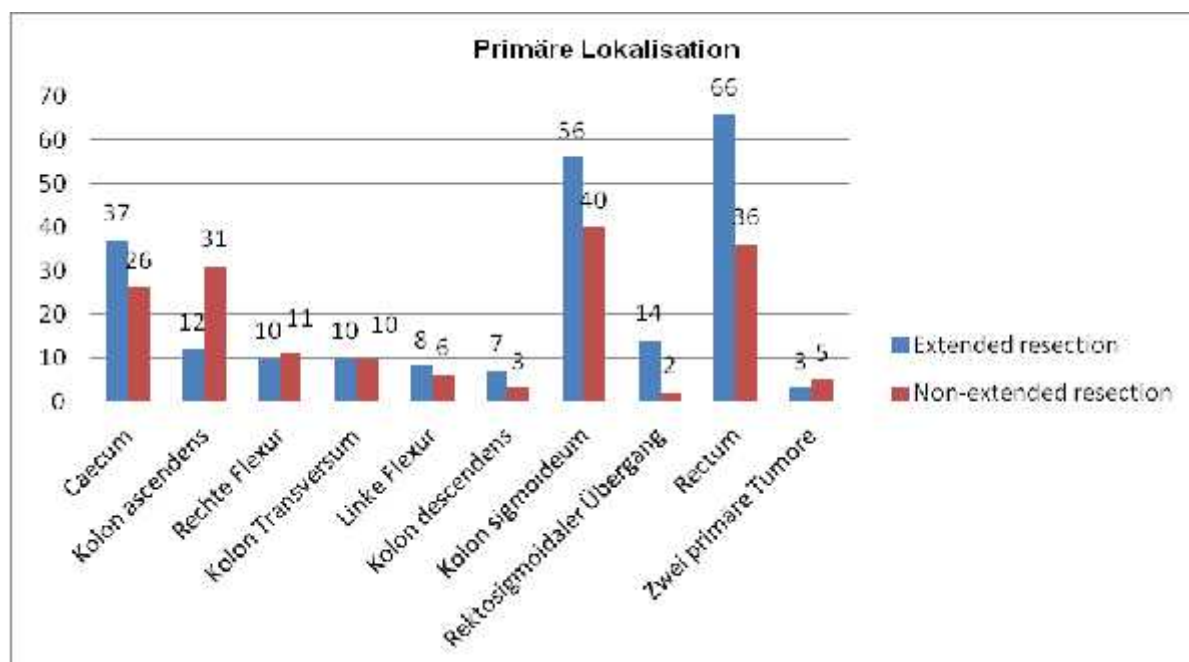
Tabelle 6: Onkologische Patientencharakteristika über Tumorlokalisation

Gesamtkollektiv			
N = 393			
extended resection		non-extended resection	
n = 223		n = 170	
Rektum	Kolon	Rektum	Kolon
n = 81	n = 142	n = 40	n = 130

Tabelle 7: Primäre Lokalisation von kolorektalen Karzinomen

Primäre Lokalisation von kolorektalen Karzinomen		
	extended resection	non-extended resection
Kolon		
Caecum	37 (16,6 %)	26 (15,3 %)
Kolon ascendens	12 (5,4 %)	31 (18,2 %)
Rechte Flexur	10 (4,5 %)	11 (6,5 %)
Kolon transversum	10 (4,5 %)	10 (5,9 %)
Linke Flexur	8 (3,6 %)	6 (3,5 %)
Kolon descendens	7 (3,1 %)	3 (1,8 %)
Kolon sigmoideum	56 (25,1 %)	40 (23,5 %)
Rektosigmoidaler Übergang	14 (6,3 %)	2 (1,2 %)
Rektum	66 (29,7 %)	36 (21,1 %)
Zwei primäre Tumore	3 (1,3 %)	5 (2,9 %)
	223 (100 %)	170 (100 %)

Abbildung 1: Lokalisation des Tumors im Kolon und Rektum, getrennt nach Art der Resektion



Zur Erhebung der Patientendaten und der erforderlichen Informationen bezüglich des Krankheitsverlaufes wurden alle stationären Aufenthalte am Klinikum Regensburg sowie die Ergebnisse sämtlicher Nachsorgeuntersuchungen, die im Rahmen der klinikeigenen Tumornachsorge stattgefunden haben, berücksichtigt.

Die retrospektive Analyse des 393 Patienten umfassenden Kollektivs mit multiviszeraler Resektion (extended resection) bzw. nur Resektion des tumortragenden Darmanteils (non-extended resection) ist die Grundlage der vorliegenden Arbeit. Primäres Studienziel war dabei die Erfassung der pathohistologischen Beurteilung des Resektats im Rahmen der multiviszeral chirurgischen Resektionen. Sekundäre Studienziele waren die Erfassung von peri- und postoperativen Komplikationen (Früh- und Spätkomplikationen), die Erfassung der Operationsdauer und stationären Krankenhausverweildauer sowie die Frequenz der Bluttransfusionen.

Die Daten wurden anhand eines klinikintern erstellten Fragebogens erfasst, der in folgende Abschnitte gegliedert war:

Tabelle 8: Fragebogen

Patientencharakteristika

- Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, BMI
- Verweildauer
- ASA-Klassifikation
- Tumorlokalisation
- Tumormarker
- Präoperative Radio-Chemo-Therapie (ja/nein), Kurzzeitbestrahlung
- Indikation (Notfall/elektiv)

Intraoperative Daten

- Operationsmethode (laparoskopisch/konventionell)
- Operationsdauer
- Resektionsverfahren
- Resektionsausmaß (R0/R1/R2) (TME/PME)
- Resektion mit Anastomose oder Stomaanlage
- Metastasenresektion (synchron/metachron)
- Infiltration intraoperativ (ja/nein)
- Welche Organe reseziert?
- Bluttransfusion
- Intraoperative Komplikation (Verletzung von Organen, Blutung)

Postoperative Daten

- Verweildauer auf Intensivstation
- Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthaltes
- Komplikationen
 - chirurgische:**
 - Anastomoseninsuffizienz
 - Mechanischer Ileus
 - Abszess
 - Darmverletzung
 - Ischämie
 - Nachblutung
 - Wundinfektion
 - Platzbauch
 - nichtchirurgische:**
 - Paralytischer Ileus
 - Pneumonie
 - Urologische Komplikation
 - Niereninsuffizienz
 - Kardiale und
 - Respiratorische Komplikationen
- Behandlung der Komplikation

Verlaufsbogen

- Spätkomplikationen
 - Sexuelle Komplikationen
 - Blasenstörung
 - Anastomosenstenose
 - Bridenileus
 - Narbenhernie
 - Fistelbildung
- Rezidiv
 - Lokalrezidiv
 - Fernmetastasen
 - Rezidivtherapie
 - Progression
- Tod, Todesursache

Komplikationen, die bis zu 30 Tage postoperativ sowohl während als auch nach dem Krankenhausaufenthalt auftraten, wurden als Frühkomplikation klassifiziert und zu den postoperativen Komplikationen gezählt.

Alle Komplikationen, die in der Folgezeit auftraten, zählten zu den Spätkomplikationen und wurden bei der Auswertung der Langzeitergebnisse berücksichtigt.

2.3. Auswertung der Patientendaten und statistische Methoden

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte retrospektiv anhand des zu Beginn der Erhebung etablierten Dokumentationsbogens, vorhandener Operationsberichte, Entlassungsbriefe, Nachsorgeakten und Erhebungen durch das Tumornachsorgesekretariat und das Tumorzentrum der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universität Regensburg.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte überwiegend retrospektiv. Dabei wurden die Patienten mit multiviszeraler Resektion (extended resection) denen mit Resektion nur des tumortragenden Anteils (non-extended resection) gegenübergestellt, um Morbidität, Rezidivrate und Langzeitüberleben vergleichen zu können.

Die Auswertung des Rezidivs freien 5-Jahres-Überlebensrate und der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate wurde nach der Methode von Kaplan und Meier durchgeführt [66] und mittels Log-Rank-Test verglichen. Ein $p < 0,05$ galt als signifikant. Für das Gesamtüberleben wurden Patienten ohne definiertes Ereignis (Tod) zensiert, die nicht mehr nachbeobachtet werden konnten oder deren Nachbeobachtungszeit kürzer als die absolute Nachbeobachtungszeit war. Letzteres galt auch beim Rezidiv freiem Überleben bei Patienten ohne definiertes Ereignis (Tod oder Rezidiv).

1.3. Ergebnisse von 223 Patienten nach multiviszeraler chirurgischer Resektion

3.1 Kurzzeitergebnisse – Vergleich mit 170 Patienten mit T4-Stadium und nur mit Resektion des tumortragenden Anteils

3.1.1 Patientencharakteristika

Die Geschlechts- und Altersverteilung des Patientenkollektivs mit multiviszeraler Resektion (extended resection/Gruppe I) und Resektion des tumortragenden Anteils (non-extended resection/Gruppe II) sind in Tabelle 9 und den Diagrammen 2 bis 7 dargestellt.

Hinsichtlich Geschlechtes zeigte sich in den Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied. Der Anteil männlicher Patienten (extended resection 56,5 % (126/223) vs. non-extended resection 56,5 % (96/170)) lag in beiden Gruppen höher als der Anteil weiblicher Patienten (extended resection 43,5 % (97/223) vs. non-extended resection 43,5 % (74/170)).

Das mittlere Alter lag in der extended-resection- und in der non-extended-resection-Gruppe bei 63,2 und 63,4 Jahren und damit etwa gleich. Hier gab es keinen signifikanten Unterschied.

In der extended-resection-Gruppe wurden Patienten mit ASA-Score von I bis IV operiert, wobei der größte Teil, 94.61 % (211/223), einen ASA-Score von II bis III hatte. Die Verteilung in der Vergleichsgruppe zeigte bei 90.03 % (153/223) der Patienten ein ASA-Score II und III, diesbezüglich gab es keinen Unterschied.

Es zeigte sich mit 54,7 % (122/223, 93/170) die gleiche Prozentzahl an Patienten mit UICC Stadium IV in beiden Gruppen.

Insgesamt wiesen 8,7 % (34/393) bzw. 54,7 % (215/393) der Patienten bei Diagnosestellung das Stadium IIIC bzw. IV auf, (extended resection Stadium IIIC und IV 61,9 % (138/223) vs. non-extended resection Stadium IIIC und IV 65,3 % (111/170)).

63,6 % der Patienten der extended-resection-Gruppe zeigten einen N+-Status, in der non-extended-resection-Gruppe waren es dagegen 74,1 %.

Es zeigte sich in der extended-resection-Gruppe insgesamt bei 29,1 % (65/223) ein N1-Status, bei 30 % (67/223) ein N2-Status und bei 4,5 % (10/223) ein N3-Status. Die übrigen Patienten, 36,4 % (81/223), hatten einen N0-Status. In der non-extended-resection-Gruppe waren es 24,7 % (42/170), 44,1 % (75/170) und 5,3 % (9/170). Die übrigen 25,9 % (44/170) hatten einen N0-Status.

Bei 55 % (123/223) der extended-resection-Patienten und 54,7 % (93/170) der non-extended-resection-Patienten wurden Fernmetastasen diagnostiziert.

Fast alle Patienten beider Gruppen hatten einen G2- oder G3-Status. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung des M- oder G-Status zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 9: Demografie, klinische und pathologische Faktoren

Demografie, klinische und pathologische Faktoren			
	extended resection	non-extended resection	P Value
	(n = 223)	(n = 170)	
Alter	63,2 ± 12,1	63,4 ± 13,5	0,894
Geschlecht			0,995
Männlich	126 (56,5 %)	96 (56,5 %)	
Weiblich	97 (43,5 %)	74 (43,5 %)	
ASA			0,375
I	9 (4,0 %)	13 (7,6 %)	
II	126 (56,5 %)	91 (53,5 %)	
III	85 (38,1 %)	62 (36,5 %)	
IV	3 (1,3 %)	4 (2,4 %)	
UICC			0,571
II	54 (24,2 %)	35 (20,6 %)	
III	47 (21,1 %)	42 (24,7 %)	
IV	122 (54,7 %)	93 (54,7 %)	

Histologisches Grad			0,965
Mäßig differenziert	111 (49,8 %)	85 (50,0 %)	
Schlecht differenziert	112 (50,2 %)	85 (50,0 %)	
Lymphatische Invasion			<0,001
ja	79 (35,4 %)	117 (68,8 %)	
nein	144 (64,6 %)	53 (31,2 %)	
Venöse Invasion			0,022
ja	47 (27,6 %)	40 (17,9 %)	
nein	123 (72,4 %)	183 (82,1 %)	
Tumorgroße(cm)	6	4,9	<0,001
Lokalisation			0,006
Kolon	142 (63,7 %)	130 (76,5 %)	
Rectum	81 (36,3 %)	40 (23,5 %)	
N-Status			
N0	81 (36,4 %)	44 (25,9 %)	
N1	65 (29,1 %)	42 (24,7 %)	
N2	67 (30 %)	75 (44,1 %)	
N3	10 (4,5 %)	9 (5,3 %)	
M-Status			
M0	100 (44,8 %)	77 (45,3 %)	
M1	123 (55,2 %)	93 (54,7 %)	
G-Status			
G1	0 (0 %)	0 (0 %)	
G2	111 (49,8 %)	84 (49,4 %)	
G3	110 (49,3 %)	85 (50,0 %)	
G4	1 (0,4 %)	1 (0,6 %)	

Abbildung 2 : Geschlechterverteilung der Patienten, getrennt nach Art der Operation

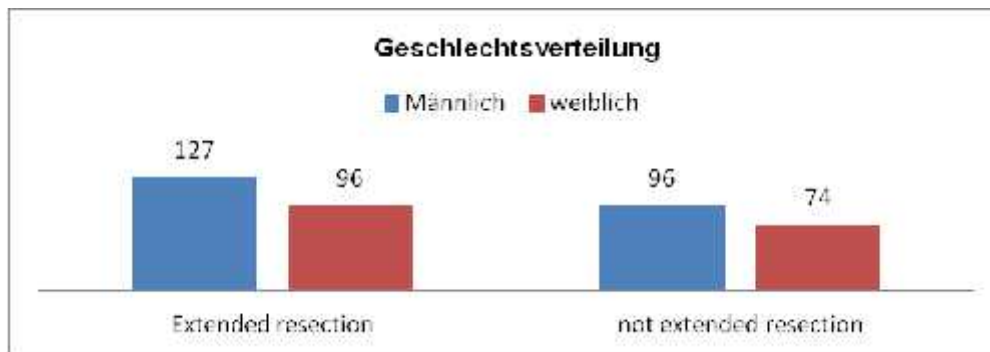


Abbildung 3: ASA-Verteilung im Gesamtkollektiv, getrennt nach Art der Resektion

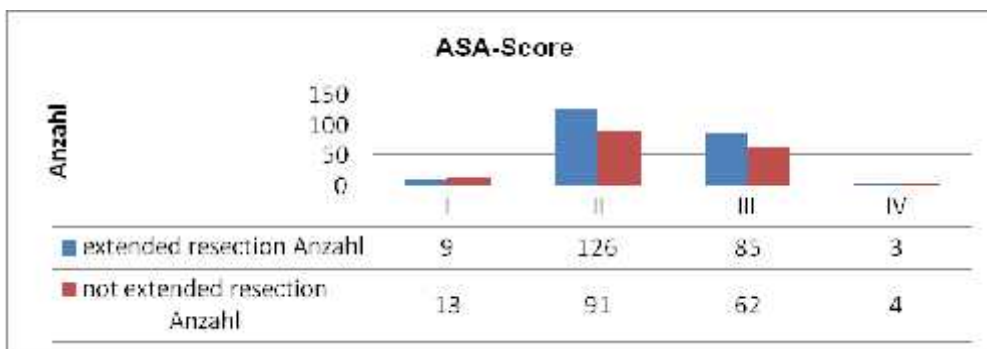


Abbildung 4: Verteilung der UICC-Stadien I-IV, getrennt nach Art der Resektion

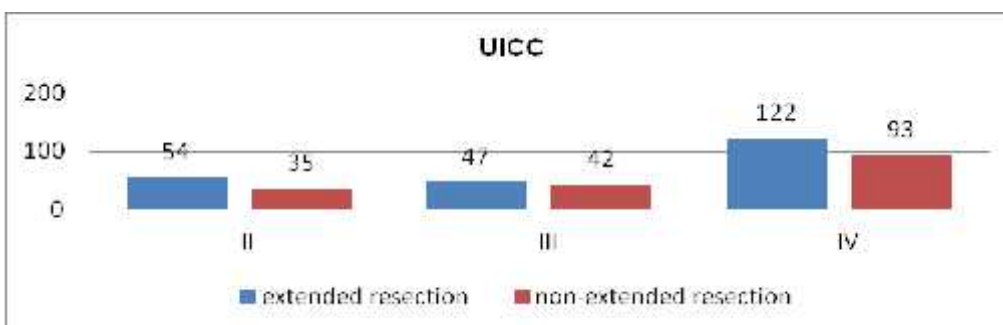


Abbildung 5: Verteilung des N-Status, getrennt nach Art der Resektion

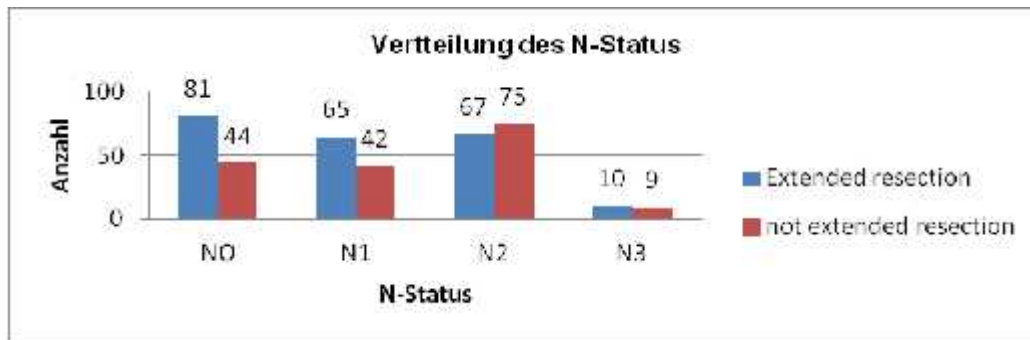


Abbildung 6: Verteilung des M-Status, getrennt nach Art der Resektion

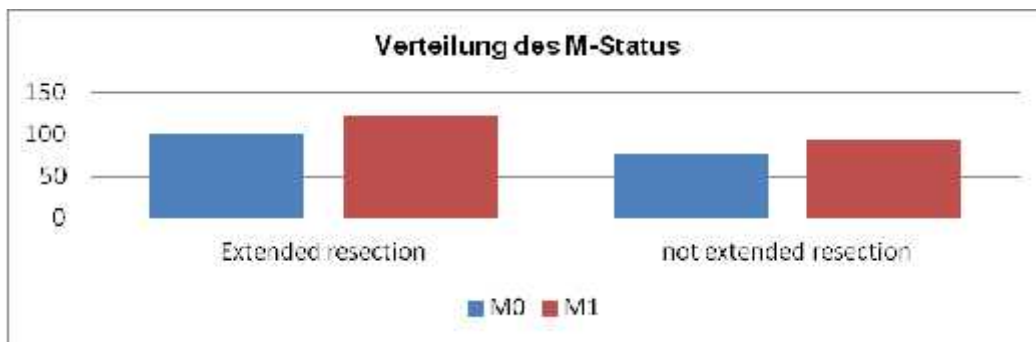
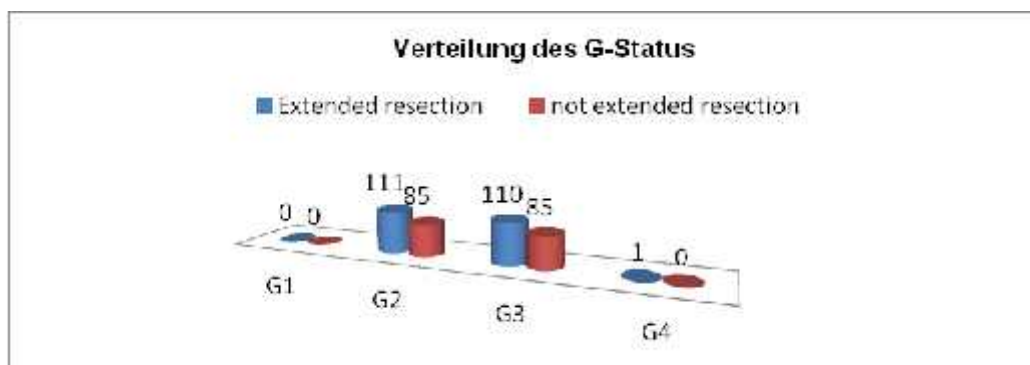


Abbildung 7: Verteilung der Grading, getrennt nach Art der Resektion



I.4. Multiviszerele Resektion

Die nachfolgende Auswertung bezieht sich auf die 223 Patienten mit extended resection.

In Tabelle 10 wurden die Organe und Strukturen aufgeführt, die im Rahmen der multiviszeralen Operation neben dem tumortragenden Darmabschnitt reseziert wurden.

Tabelle 10: Betroffene Organe bzw. Organstrukturen bei multiviszeraler Operation unterteilt in resezierte, wahre und nicht wahre Infiltration. Mehrfachnennungen möglich. Angaben in Absolutzahlen und in Prozent mit Bezug auf die Anzahl des resezierten Organs.

Organe	Gesamtes Kollektiv					
	Resezierte Organe		Wahre Infiltration		Nicht wahre Infiltration	
			Anzahl	%	Anzahl	%
Harnblase	45		19	42,2	26	57,8
Ureter	13		5	38,5	8	61,5
Niere	6		2	33,33	4	66,67
Nebenniere	8		0	0	8	100
Prostata	17	45	5	33,33	12	66,67
Samenbläschen	21		8		13	
D. deferens	7		2		5	
Adnexe	22	87	3	31	19	69
Ovar	23		5		18	
Uterus	25		6		19	
Vagina	17		13		4	
Bauchwand	52		29	55,8	23	44,2
Beckenwand	8		5	62,5	3	37,5
Peritoneum	36		32	88,9	4	11,1
Bauchdecke	1		1	100	0	0
Beckenboden	5		1	20	4	80
Omentum	31		27	87	4	13
Zwerchfell	11		7	63,6	4	36,4
Magen	15		7	46,7	8	53,3
Leber	6		5	83,33	1	16,67
Pankreas	10		2	20	8	80
Gallenblase	16		7	43,7	9	56,3
Milz	14		8	57,1	6	42,9
Appendix	3		2	66,7	1	33,3
Dünndarm	60		40	66,7	20	33,3

Dickdarm	16	10	62,5	6	37,5
Sphinkter	3	3	100	0	0
Meso	8	8	100	0	0
Knochen/Periost	2	1	50	1	50
Sonstige	12	4	33,33	8	66,67
Gesamt	543	267	49	276	51

Unter „sonstige Organe“ wurden in Tabelle 8 in der Gruppe der Patienten mit Kolon- oder Rektumkarzinom und multiviszeraler Resektion Glutealmuskulatur, Nerven, M.Ileopsoas, Psoasfaszie, M.Rektus abdominis, Nabel und Analhaut ausgewertet.

Die Organe, die am häufigsten reseziert wurden, waren Dünndarm, Omentum, Peritoneum, Bauchwand und Harnblase, gefolgt von den weiblichen und männlichen Geschlechtsorganen.

Mit 66,7 %, 87 %, 88,9 %, 62,5 % und 42,2 % sind Dünndarm, Omentum, Peritoneum, Bauchwand und Harnblase die Organe mit den meisten positiven histologischen Ergebnissen bei größerer Anzahl an Organresektionen.

Abbildung 8 zeigt die Anzahl der im Rahmen der multiviszeralen Resektion mit resezierten bzw. entfernten Organe.

Abbildung 8: Anzahl der multiviszeral resezierten Organe



Ein adhärentes Organ wurde bei insgesamt 91 (40,8 %) der 223 Patienten mit multiviszeraler Resektion mit reseziert. Bei 59 (25,5 %) der Patienten wurden min. zwei Organe mit reseziert. Bei 73 (32,77 %) der 223 Patienten waren mindestens 3 Organe beteiligt.

4.1 Tumorinfiltration bei multiviszeraler Resektion

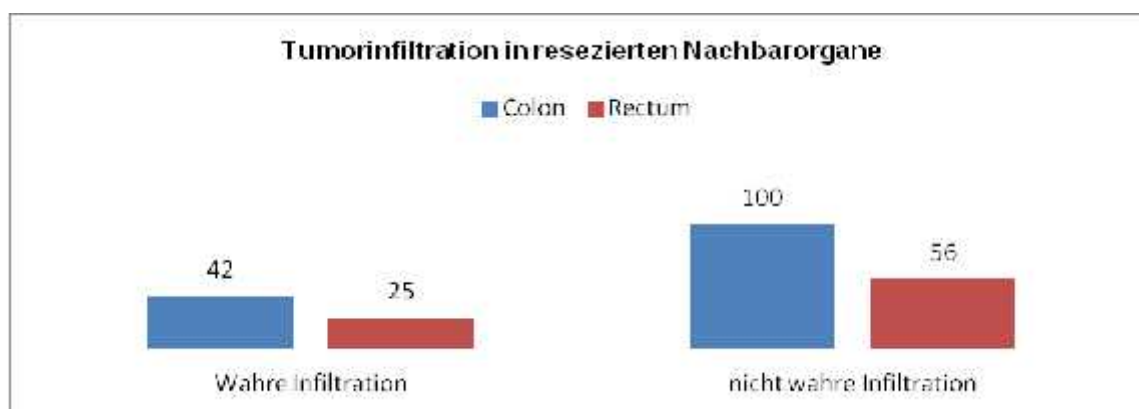
Von den 223 multiviszeral resezierten Patienten konnte bei allen Patienten das Tumorstadium eindeutig ermittelt werden. Durch die weitere histopathologische Aufarbeitung wurde festgestellt, ob sich eine Infiltration des Karzinoms in das adhärente Organ zeigte oder ob es sich um entzündliche Adhäsionen handelte.

Abbildung 9 und Tabelle 11 zeigen den Anteil entzündlicher Adhäsionen bzw. echter Tumorinfiltrationen unter Berücksichtigung der histopathologischen Befundberichte und der korrespondierenden T-Kategorie im Staging.

Tabelle 11: Tumorinfiltration in resezierten Nachbarorganen, getrennt nach Rektum und Kolon

	Tumorinfiltration	Tumorfrei	P Value
Kolon	42 (29,6 %)	100 (70,4 %)	0,840
Rektum	25 (30,9 %)	56 (69,1 %)	
Total	67 (30,0 %)	156 (70,0 %)	

Abbildung 9: Tumorinfiltration in resezierten Nachbarorganen, getrennt nach Rektum und Kolon



Hier zeigte sich in der extended-resection-Gruppe, dass 70 % (156/223) der Patienten nur eine entzündliche Infiltration nachwiesen. Bei 30 % (67/223) der Patienten mit extended resection ließ sich eine maligne Infiltration nachweisen.

Von den 30 % (67/223) der Patienten mit wahrer Infiltration hatten 25 Patienten ein Rektum- und 42 Patienten ein Kolonkarzinom.

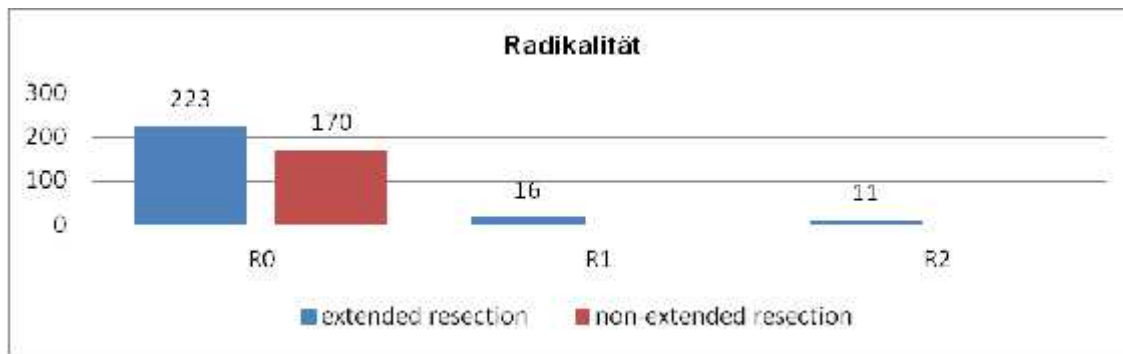
4.2 Radikalität

In dieser Arbeit wurden insgesamt 223 multiviszeral resezierte Patienten mit einer R0-Situation lokal eingeschlossen.

Es wurden insgesamt 250 Patienten multiviszeral reseziert, davon 17 Patienten mit R1- und 10 Patienten mit R2-Situation lokal reseziert. Diese 27 Patienten wurden aus der Auswertung zwecks besserer Aussagekraft und zum besseren Vergleich ausgeschlossen. Gründe für R1- und R2-Resektion waren z. B. Perforation des Tumors, Infiltration in das Sacrum oder wenn makroskopisch sich eine R0-Resektion vermuten ließ jedoch histologisch sich eine R1-Situation zeigte.

In der non-extended-resection-Gruppe, wo nur der tumortragende Teil reseziert wurde, wiesen alle Patienten histologisch und lokal eine R0-Situation nach.

Abbildung 10. Verteilung der Radikalität, getrennt nach Lokalisation und Art der Resektion



4.3 Operationsverfahren

359 Patienten (91,34 %) wurden elektiv operiert. Lediglich 34 Patienten (8,66 %) wurden im Rahmen eines Notfalls versorgt.

In der extended-resection-Gruppe wurde 18 Personen notfallmäßig operiert, davon 9 bei Ileus, 8 bei Perforation und 1 bei Blutung. In der non-extended-Gruppe wurden insgesamt 16 Personen notfallmäßig operiert, davon 7 bei Perforation und 9 bei Ileus.

In folgender Tabelle 12 wird eine Zusammenfassung der angewandten Operationsverfahren aufgelistet: In beiden Gruppen waren die Hemikolektomie rechts, Sigmaresektion und die tiefe anteriore Rektumresektion die häufigsten Operationsverfahren.

Tabelle 12: Durchgeführte Operationsverfahren im gesamten Patientengut (393 Patienten)

	extended resection	non-extended resection
Ileocaekale Resektion	3	5
Hemikolektomie rechts	43	50
Erweiterte Hemikolektomie rechts	13	10
Resektion rechter Flexur	0	1
Transversektomie	5	10
Resektion linker Flexur	2	0
Resektion Kolon descendens	0	1
Hemikolektomie links	15	9
Erweiterte Hemikolektomie links	7	5
Sigmaresektion	28	23
Resektion rektosigmoidalem Übergang	26	9
Tiefe anteriore Rektumresektion	25	23
Anteriore Resektion	13	11

Abdominoperineale Rektumextirpation	22	4
Beckenexenteration	9	0
Kolektomie	9	7
Proktokolektomie	1	1
Hemikolektomie rechts und Sigmaresektion	1	1
Transversektomie und tiefe ant. Rektumresektion	1	0
	223	170

I.5. Postoperativer Verlauf

182/393 der Patienten, 46,3 % des Gesamtkollektivs, wurden transfundiert, ohne zwischen intra- oder postoperativer Transfusion zu unterscheiden. Davon waren es 51,1 % (114/223) der extended resection und 40 % (68/170) der non-extended-resection-Gruppe .

Es gab einen signifikanten Unterschied sowohl in Bezug auf den stationären Aufenthalt als auch in der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zwischen beiden Gruppen.

In der extended-resection-Gruppe war die mediane Liegezeit mit 23,9 Tagen signifikant länger als die Liegezeit in der non-extended-resection-Gruppe mit 18,8 Tagen. Somit waren die Liegezeiten der non-extended-resection-Gruppe signifikant länger.

Mit 276 Minuten war die durchschnittliche Operationsdauer in der extended-resection-Gruppe signifikant länger als die Operationsdauer von 207 Minuten in der non-extended-resection-Gruppe.

Tabelle 13: Postoperative Daten

	extended resection	non-extended resection	P Value
Operationsdauer (min)	276	207	<0,001
Aufenthalt (d)	23,9	18,8	<0,001
ICU-Aufenthalt			0,307
ja	180 (80,7 %)	130 (76,5 %)	
nein	43 (19,3 %)	40 (23,5 %)	
ICU Aufenthalt (d)	3,8	1,8	0,001
Bluttransfusion			
ja	114 (51,1 %)	68 (40,0 %)	0,028
nein	109 (48,9 %)	102 (60 %)	

Abbildung 11: Postoperative Transfusion im Patientengut, getrennt nach Art der Resektion

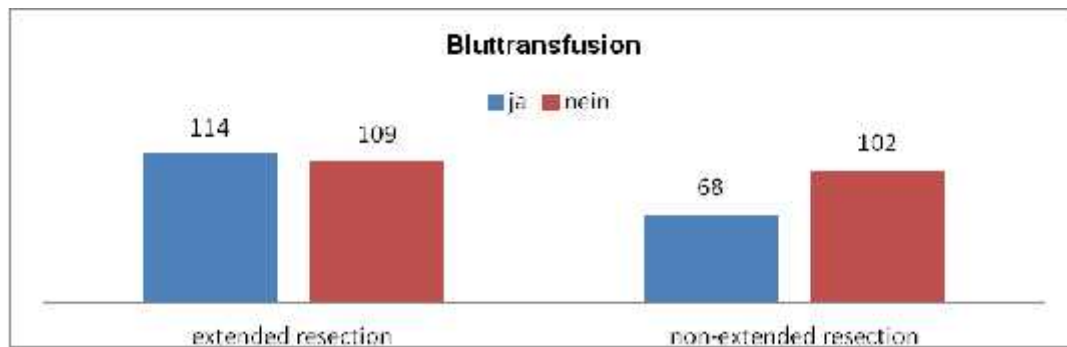


Abbildung 12: Operationsdauer, getrennt nach Art der Resektion

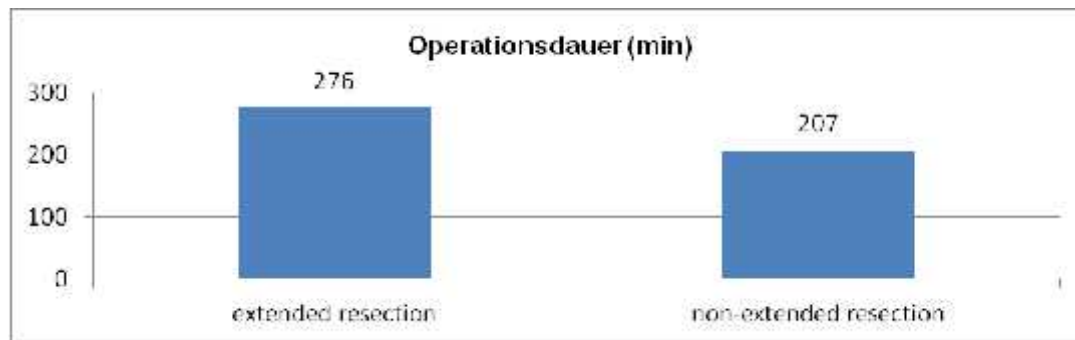


Abbildung 13: ICU-Aufenthalt, getrennt nach Art der Resektion

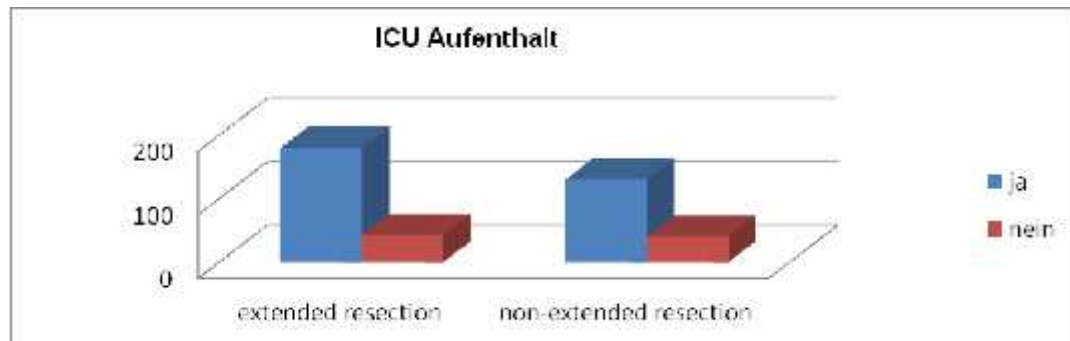
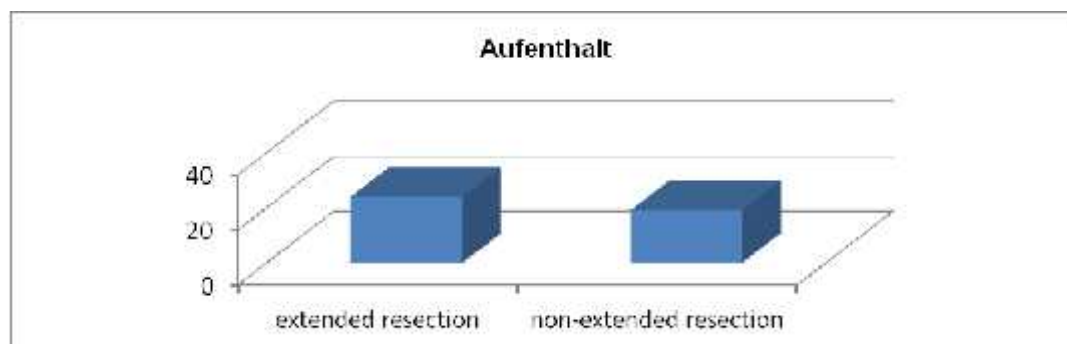


Abbildung 14: Stationärer Aufenthalt, getrennt nach Art der Resektion



5.1 Komplikationen und Letalität

Eine Komplikation wurde als postoperativ bewertet, wenn sie innerhalb 30 Tagen postoperativ oder während eines länger als 30 Tage bestehenden postoperativen Krankenhausaufenthaltes eintrat.

Tabelle 14 stellt die Komplikationsrate und die Moratlität der extended-resection- und non-extended-resection-Operationen einander gegenüber.

Für 16 der 223 Patienten der extended-resection-Gruppe gab es keine Daten bezüglich des Sterbezeitpunkts.

Wie aus Tabelle 14 zu entnehmen ist, gab es bei der extended-resection-Gruppe 43,5 % (97/223) im Vergleich zu 32,4 % (55/170) in der non-extended-resection-Gruppe eine höhere Komplikationsrate. Die 30-Tage-Motalitätsrate der extended resection war mit 4,5 % (10/223) etwas höher als die 30-Tage-Moratlitätsrate der non-extended resection mit 3,5 % (6/170). Die Komplikationsrate und Moralitätsrate waren jedoch im Vergleich zu den anderen Studien gleich.

Tabelle 14 stellt die Art der jeweiligen Komplikation der extended-eesection- und non-extended-resection-Operationen dar. Dabei wurden die Anastomoseninsuffizienz, der mechanische Ileus, Abszess, Darmverletzung, Ischämie, die lokale Nachblutung, Wundinfekt und Platzbauch als chirurgische und die Darmatonie, Pneumonie, Niereninsuffizienz, Harnwegsinfekt, kardiale, respiratorische, urologische Komplikation als nicht chirurgische Komplikation ausgewertet.

Insgesamt waren die postoperativen chirurgischen und nicht chirurgischen Komplikationen häufiger in der extended resection als in der non-extended resection anzutreffen.

Die häufigsten Komplikationen in der extended-resection-Gruppe waren Anastomoseninsuffizienz, Abszesse und Wundinfekte. In der non-extended-resection-Gruppe waren es neben der Darmatonie eher kardiale, respiratorische und urologische Komplikationen.

Im Gesamtkollektiv hatten 15,3 % (60/393) der Patienten eine Wundheilungsstörung. Davon stammten 18,39 % (41/223) der Patienten aus der extended resection und 11,8 % (19/170) der Patienten aus der non-extended resection. Somit war dies die häufigste postoperative Komplikation.

Zu den sonstigen Komplikationen waren sonstige chirurgische Komplikationen wie z. B. Bauchdeckennekrose, -phlegmone, Dünndarmfistel, Peritonitis, Sakraldekubitus, Vaginastumpinsuffizienz und sonstige nicht chirurgischen Komplikationen wie z.B. Gastroparese, Hämatothorax, Inkontinenz, Multiorganversagen, Sepsis, neurologische Komplikationen, Passagestörung, Pleuraergüsse, Thrombose, ZVK-Infekt zu treffen.

Als postoperative Mortalität wurde erfasst, wenn ein Patient innerhalb 30 Tagen nach durchgeführter Operation oder während des länger als 30 Tage bestehenden postoperativen Krankenhausaufenthaltes verstarb.

Die Mortalität der extended-resection-Gruppe betrug 4,5 % (10/207) und war somit höher als die Mortalität der non-extended-resection-Gruppe mit 3,5 % (6/170).

Tabelle 14: Postoperative Komplikationen, Morbidität und Mortalität

Postoperative Morbidität und Mortalität			
	extended resection	non-extended resection	P Value
Postoperative Komplikationen	97 (43,5 %)	55 (32,4 %)	0,025
Chirurgische Komplikationen	65 (29,1 %)	29 (17,1 %)	0,005
-Anastomosensuffizienz	27 (12,1 %)	10 (5,9 %)	0,036
-Ileus	1 (0,4 %)	2 (1,2 %)	0,581
-Abszess	21 (9,4 %)	2 (1,2 %)	<0,001
-Wundheilungsstörung	41 (18,4 %)	19 (11,8 %)	0,049
-Peritonitis	5 (2,2 %)	0	0,072
-Fistel	3 (1,3 %)	0	0,262
-Blutung	9 (4,0 %)	0	0,006
-Fasziendehiszenz	11 (4,9 %)	4 (2,4 %)	0,288
-Ischämie	4 (1,8 %)	2 (1,2 %)	0,721
Nichtchirurgische Komplikationen	58 (26,0 %)	36 (21,2 %)	0,266
-Pulmonal	24 (10,8 %)	13 (7,6 %)	0,295
-Kardial	18 (8,1 %)	9 (5,3 %)	0,281
-Urologisch	21 (9,4 %)	6 (3,5 %)	0,022
-Akutes Nierenversagen	10 (4,5 %)	1 (0,6 %)	0,027
-Sonstige	7 (3,1 %)	5 (2,9 %)	0,910
Reoperation	40 (17,9 %)	18 (10,2 %)	0,042
Mortalität (30 d)	10 (4,5 %)	6 (3,5 %)	0,635

Abbildung 15: Postoperative Komplikationsrate, getrennt nach Art der Resektion

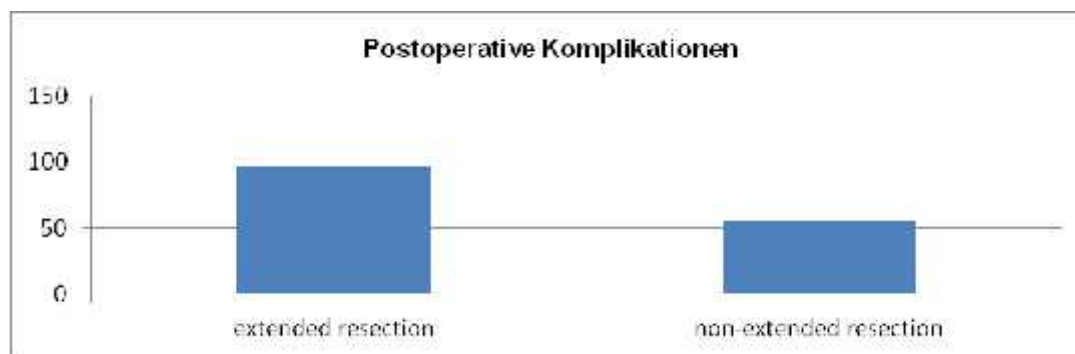


Abbildung 16: Reoperationen , getrennt nach Art der Resektion

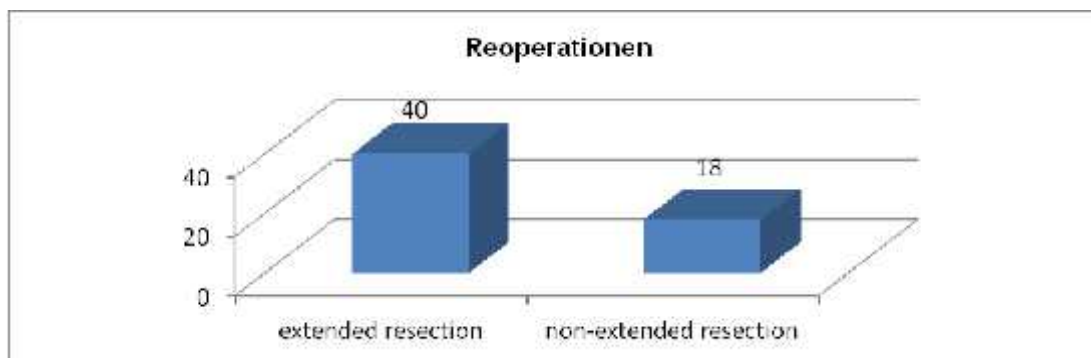
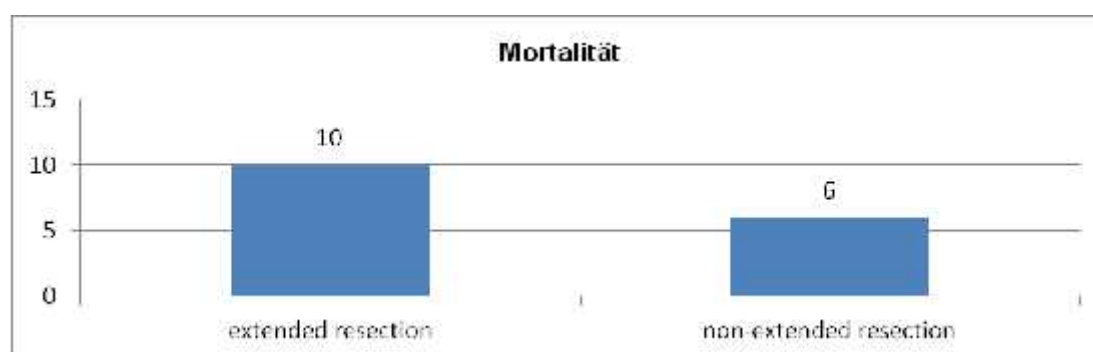


Abbildung 17: Mortalität, getrennt nach Art der Resektion



5.2 Neoadjuvante und adjuvante Behandlung

Insgesamt erhielten 31 Patienten der extended-resection-Gruppe und 3 Patienten der non-extended-resection-Gruppe eine neoadjuvante Therapie. Es erhielten 19 Patienten Radiochemotherapie (RC), 11 Chemotherapie (C) und 1 Patient eine Radiotherapie (R).

Insgesamt 10 der 81 Patienten mit Rektumkarzinom in der extended-resection-Gruppe bekamen eine Kurzzeitbestrahlung.

Bei 24,7 % (55/223) der Patienten in der extended-resection-Gruppe war keine adjuvante Therapie notwendig. Bei den übrigen Patienten 65,47 % (146/223) wurde postoperativ eine Therapie, entweder als Chemotherapie, Radiatio oder Radiochemotherapie durchgeführt. 9,86 % (22/223) der Patienten bekamen eine palliative Chemotherapie.

In der non-extended-resection bekamen 38,24 % (65/170) der Patienten eine adjuvante Chemotherapie. Die übrigen Patienten erhielten entweder Nachsorge, palliative Chemotherapie, Radiatio, Radiochemotherapie.

Abbildung 18: Neoadjuvante Therapie, getrennt nach Art der Resektion

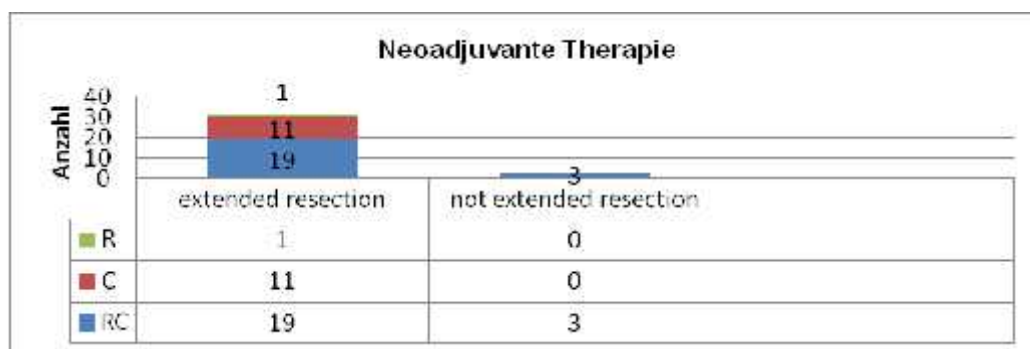
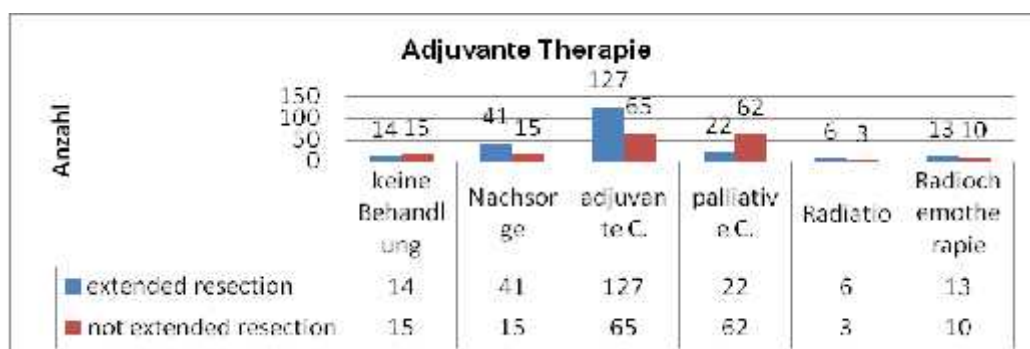


Abbildung 19: Adjuvante Therapie, getrennt nach Art der Resektion



5.3 Rezidive

5.3.1 Rezidivraten

Häufigkeit der Rezidive bei den Patienten, abhängig vom UICC-Stadium und getrennt nach Art der Resektion. Im Stadium UICC IV wurde auch das Auftreten weiterer Metastasen als Rezidiv gewertet.

Tabelle 15: Häufigkeit der Rezidive (lokal und fern) aller Patienten in Abhängigkeit des UICC-Stadiums, getrennt nach Art der Resektion

Alle Patienten UICC-Stadium	extended resection		non-extended resection	
	n	Rezidivrate	n	Rezidivrate
IIA	23	1 (4,35 %)	0	0
IIB	31	6 (19,35 %)	35	7 (20 %)
IIIB	31	8 (25,8 %)	24	7 (29,16 %)
IIIC	16	7 (43,75 %)	18	3 (16,67 %)
IV	122	32 (26,22 %)	93	27 (29,03 %)
Gesamt	223	54 (24,21 %)	170	44 (25,88 %)

Einer der 23 Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium UICC IIA entwickelte im weiteren Beobachtungszeitraum ein Rezidiv (lokal oder fern).

Bei den 31 Patienten des UICC-Stadiums IIB der extended-resection-Gruppe entwickelten 19,35 % (6/31) und 20 % (7/35) der non-extended-resection-Gruppe ein Rezidiv (lokal oder fern).

Von den 31 Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium UICC IIIB der extended-resection-Gruppe entwickelten 25,8 % (8/31) im Gegensatz zu 29,4 % (7/24) bei den non-extended-resection-Gruppe ein Rezidiv (lokal oder fern).

Bei den Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium UICC IIIC waren deutlich mehr Rezidive in der extended-resection-Gruppe (43,75 % (7/16)) aufgetreten als in der non-extended-resection-Gruppe (16,67 % (3/18)).

Bei den Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium UICC IV hatten wiederum weniger Patienten ein Rezidiv in der extended-resection-Gruppe (26,22 % (32/122)) als in der non-extended-resection-Gruppe 29,03 % (27/93).

5.3.2 Rezidivmuster

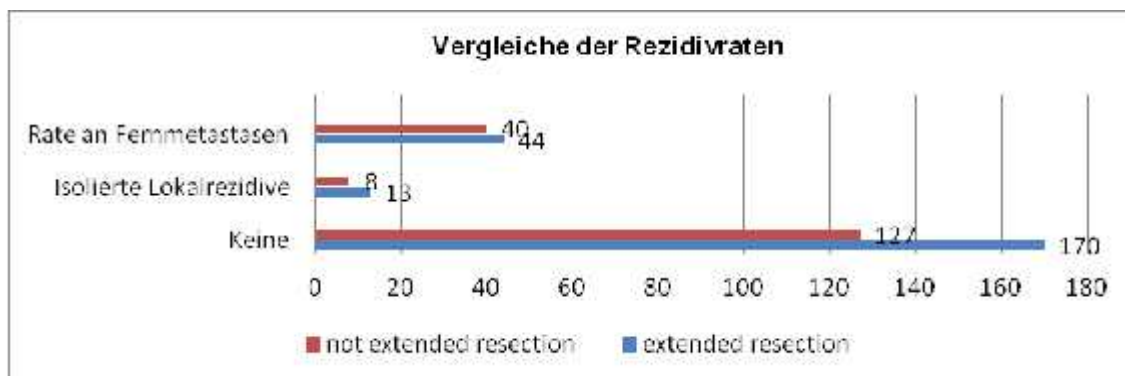
Tabelle 16: Art und Häufigkeit der Rezidive aller Patienten in Abhängigkeit von der vorangegangenen postoperativen Therapie, getrennt nach Art der Resektion

UICC-Stadium	extended resection				non-extended resection			
Art der Rezidive	n	keine	lokal	Fernmetastasen	n	keine	lokal	Fernmetastasen
II	54	47 (87,04 %)	1 (1,85 %)	7 (12,96 %)	35	29 (82,85 %)	2 (5,71 %)	5 (14,28 %)
III	47	12 (25,54 %)	4 (10,46 %)	12 (25,53 %)	42	32 (76,2 %)	2 (4,76 %)	9 (21,43 %)
IV	122	91 (74,59 %)	8 (6,56 %)	25 (20,49 %)	93	66 (70,96 %)	4 (4,3 %)	26 (27,96 %)
Gesamt	223	170 (76,23 %)	13 (5,83 %)	44 (19,73 %)	170	127 (74,70 %)	8 (4,7 %)	40 (23,53 %)

Die Rate der Lokalrezidive aller UICC-Stadien in der extended-resection-Gruppe mit 5,83 % (13/223) ist nur leicht höher als die in der non-extended-resection-Gruppe mit 4,7 % (8/170).

Die Rate der Fernmetastasen in der non-extended-resection-Gruppe ist mit 23,53 % (40/170) höher als die Rate der Fernmetastasen in der extended-resection-Gruppe 19,73 % (44/223).

Abbildung 20: Übersicht der Rezidivraten der Patienten, getrennt nach Art der Resektion

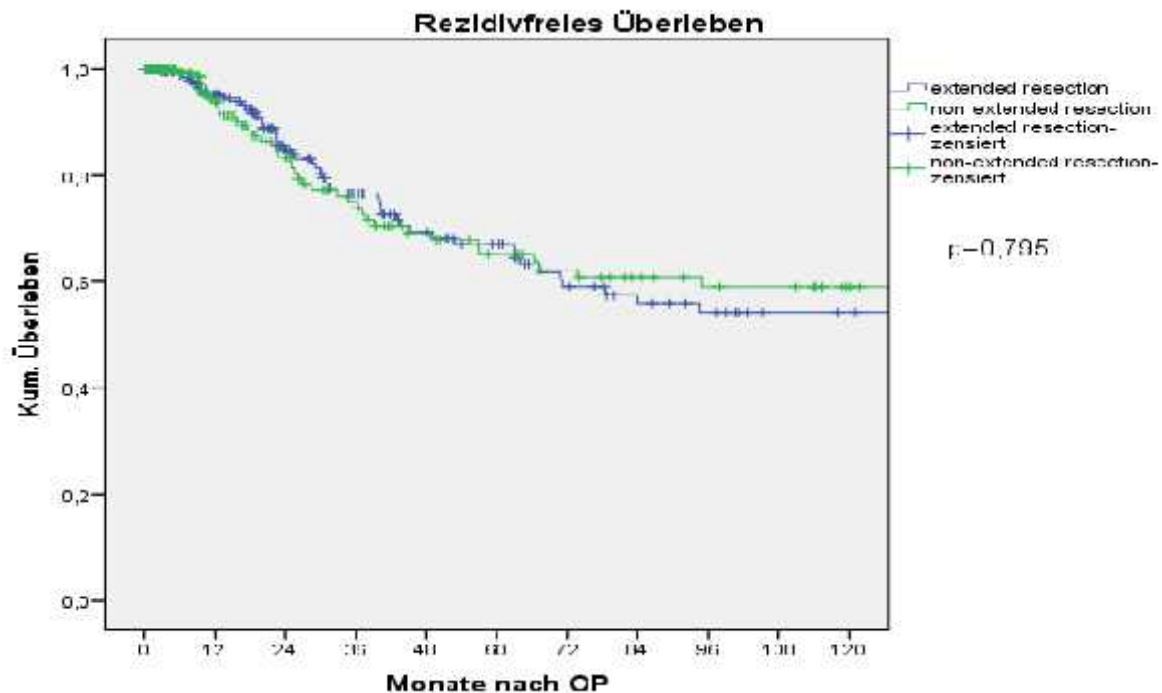


Anhand Abbildung 20 kann beobachtet werden, dass bei den extended-resection-Gruppe nur eine leicht höhere Lokalrezidivrate für kolorektale Karzinome (5,83 % (13/223)) im Vergleich zu den non-extended-resection-Gruppe (4,7 % (8/170)) vorliegt, dafür aber eine deutlich geringere Rate an Fernmetastasen (19,73 % (44/223) vs. 23,53 % (40/170)).

5.3.3 Rezidivfreies Überleben

Abbildungen 21 zeigt die rezidiv freie Überlebensrate der Kolon- und Rektumkarzinompatienten über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren nach Kaplan und Meier. Der mediane Beobachtungszeitraum für die Patienten mit Kolonkarzinom war 27 Monate, der für die Patienten mit Rektumkarzinom war 35,5 Monate. Aus der Auswertung ausgenommen sind jeweils zwei Kolon- und Rektumkarzinompatienten mit multiviszeraler Resektion und unbekanntem UICC-Stadium.

Abbildung 21: rezidivfreie 10-Jahres-Überlebensrate aller Patienten nach Kaplan und Meier, getrennt nach Art der Resektion

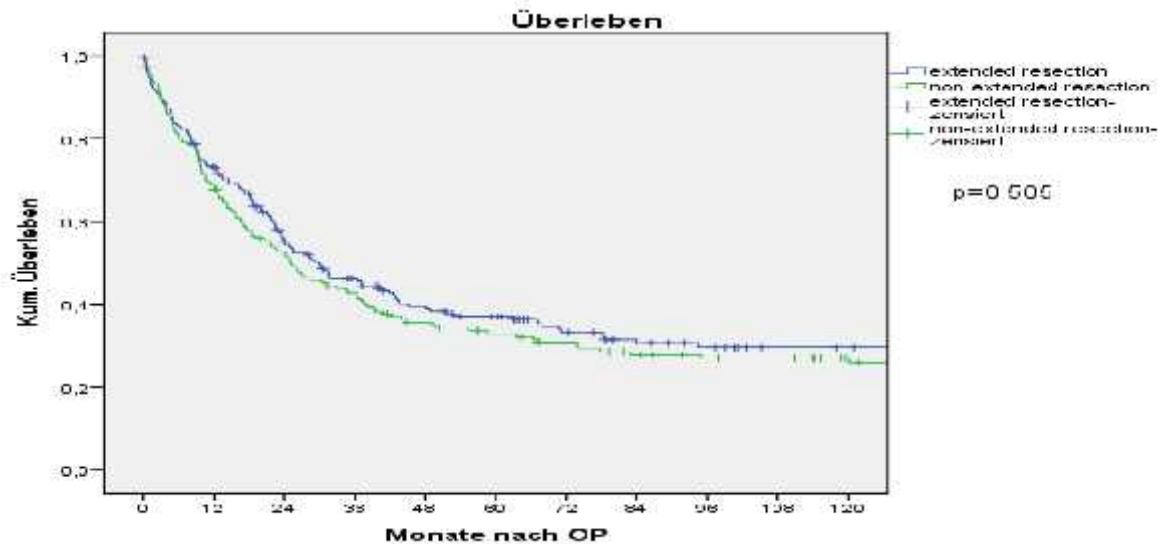


Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im rezidivfreien Überleben beider Gruppen.

5.4. Langzeitüberleben

Abbildung 22 zeigt die 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate beider Gruppen nach Kaplan und Meier.

Abbildung 22: Überlebensrate aller Patienten nach Kaplan und Meier, getrennt nach Art der Resektion



Hier zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben.

Tabelle 17: 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate beider Gruppen, getrennt nach UICC-Stadium

	extended resection			non-extended resection		
	Kolon	Rektum	Gesamt	Kolon	Rektum	Gesamt
n	52/142 (36,62 %)	21/81 (25,93 %)	73/223 (32,74 %)	42/130 (32,3 %)	9/40 (22,5 %)	51/170 (30 %)
UICC II	23/37 (62,2 %)	9/17 (52,9 %)	32/54 (59,26 %)	20/29 (69,0 %)	2/6 (33,3 %)	22/35 (62,85 %)
UICC III	13/31 (41,9 %)	2/16 (12,5 %)	15/47 (31,92 %)	15/32 (46,9 %)	3/10 (30,0 %)	18/42 (42,85 %)
UICC IV	16/74 (21,6 %)	10/48 (20,8 %)	26/122 (21,3 %)	7/69 (10,1 %)	4/24 (16,7 %)	11/93 (11,83 %)

Betrachtet man die kurativ, multiviszeral resezierten Patienten mit kolorektalem Karzinom ohne die 16 Patienten, bei denen Daten zu ihrem Überleben fehlen, sind 11 Patienten davon mit Kolon und 5 Patienten mit Rektumresektion, woraus sich eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 32,7 % für die R0-Resektionen bei den extended-resection-Patienten ergibt. Trennt man dieses Kollektiv nach Tumorlokalisation, so ergibt sich für die R0-resezierten Kolonkarzinome eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 36,62 % und für die R0-resezierten Rektumkarzinome eine 5-Jahres- Gesamtüberlebensrate von 25,93 %.

Eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 30 % für die R0-Resektionen bei den non-extended resection Patienten. Trennt man dieses Kollektiv nach Tumorlokalisation, so ergibt sich für die R0-resezierten Kolonkarzinome eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 32,3 % und für die R0-resezierten Rektumkarzinome eine 5-Jahres- Gesamtüberlebensrate von 22,5 %.

Abbildung 23: 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der extended-resection-Gruppe abhängig von dem histopathologischen Ergebnis.

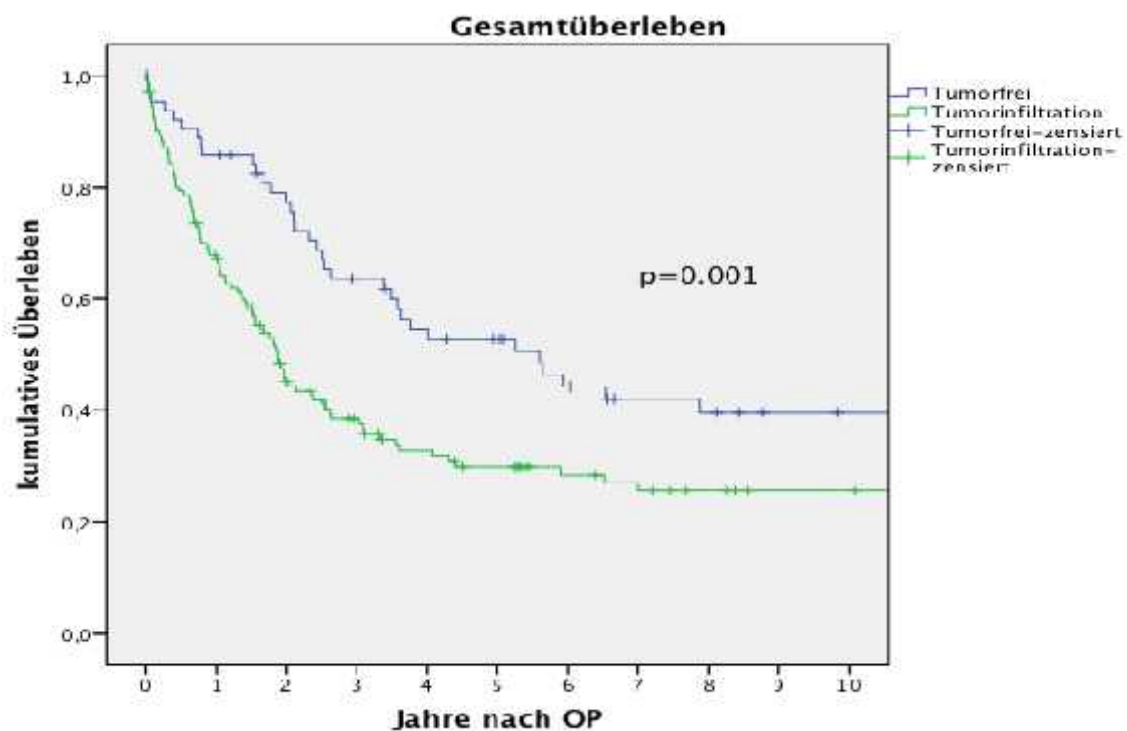


Abbildung 23 zeigt einen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit von der Infiltration. Patienten nach einer multiviszeralen Resektion ohne histologische maligne Infiltration in Nachbarorgane haben gegenüber denen mit maligner Infiltration eine höhere Überlebensrate.

I.6. Diskussion

6.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

An der Universitätsklinik Regensburg lag das mittlere Alter der 223 extended-resection-Patienten bei 63,2 Jahren, das der non-extended-resection-Patienten bei 63,4 Jahren. Der Vergleich mit anderen Erhebungen von multiviszeralen Resektionen (Lehnert et al., Schultheis et al.) [14, 60] zeigte eine weitgehende Übereinstimmung. Das mediane Alter der multiviszeral resezierten Patienten in der Studie von Lehnert et al. betrug 64 Jahre. In der Studie von Gebhardt et al. belief sich das durchschnittliche Alter der Patienten auf 71 Jahre [12], in der Studie von Izbicki et al. betrug das mittlere Alter 65 Jahre [13].

Studien über multiviszerale Resektionen berichten teilweise über eine erhebliche Prädominanz der Frauen [15, 48, 14,12] bis zu einem maximalen Verhältnis von Männern zu Frauen von 1 zu 2 [15]. Dies wird in der Literatur zum Teil damit erklärt, dass die inneren weiblichen geschlechtsorgane eine anatomische Barriere darstellen. Bei fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen mit Infiltration in diese Strukturen ist eine multiviszerale En-bloc-Resektion bei Frauen zum Teil einfacher durchzuführen. Bei Männern betrifft eine Erweiterung der Operation nach ventral häufig die Harnblase oder Prostata, was eine wesentlich anspruchsvollere En-bloc-Resektion darstellt und dazu führt, dass die Resektion dieser Strukturen möglicherweise häufiger unterbleibt [55, 15].

Das Geschlechterverhältnis im Regensburger Kollektiv lag bei 1,3 zu 1, zugunsten der Männer in beiden Gruppen (extended- und non-extended-resection-Gruppe). Es wurden insgesamt 56,5 % (222/393) Männer und 43,5 % (171/393) Frauen operiert.

6.2 Anteil der multiviszeralen Resektionen

Von insgesamt 393 Patienten mit kolorektalen Karzinomen wurden an der Universitätsklinik Regensburg im Zeitraum von 1992 bis 2011 56.67 % (223/393) Patienten multiviszeral reseziert. In der retrospektiven Auswertung wurden alle Patienten mit multiviszeraler Resektion betrachtet, Fernmetastasen galten nicht als Ausschlusskriterium für die Auswertung.

In Tabelle 18 werden Studien über multiviszerale Resektionen kolorektaler Karzinome hinsichtlich Studienzeitraums, Gesamtkollektiv und prozentualem Anteil multiviszeraler Resektionen gegenübergestellt.

Tabelle 18: Anteil multiviszeraler Resektionen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, Auflistung einzelner Studien nach Studienzeitraum

Studie	Studienzeitraum	Gesamtkollektiv	extended resection	Anteil der extended resection
Eisenberg et al.	1964-1980	1042	58	5,6 %
Lehnert et al.	1962-1998	2712	201	7,4 %
Schultheis et al.	1964-1990	1112	82	7,4 %
Poeze et al.	1967-1991	1346	144	10,7 %
Nakafusa et al.	1992-1998	323	53	16,4 %
Izbicki et al.	1986-1993	879	83	9,4 %
Klinikum Regensburg	1992-2011	640	223	34,84 %

Dabei zeigt sich, dass sich die Ergebnisse in der Literatur nur eingeschränkt vergleichen lassen. Das Regensburger Kollektiv bestand aus radikalen multiviszeralen Resektionen, Patienten mit Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Operation waren eingeschlossen. Schultheis et al., Eisenberg et al., Lehnert et al., Poeze et al., Nakafusa et al. und Izbicki et al. und die Universitätsklinik Regensburg berichten über radikale Resektion, nicht-resektable Patienten sind im Gesamtkollektiv nicht enthalten.

Der verhältnismäßige höchste Anteil von 56,67 % multiviszeraler Resektionen an der Universitätsklinik Regensburg war einschließlich 43 Patienten mit T3-Stadium. Der verhältnismäßig hohe Anteil von 16,4 % multiviszeraler Resektionen bei Nakafusa et al. beruhte auf der ausschließlichen Selektion von Patienten mit T3- und T4-Tumoren und radikaler, kurativer Resektion. Auch Izbicki et al. beschränkten sich bei der Auswahl des Gesamtkollektivs auf T3- und T4-Tumoren.

Es zeigte sich in der multizentrischen Studie von Hermanek et al., dass der Anteil an multiviszeralen Resektionen im gleichen Untersuchungszeitraum von Krankenhaus zu Krankenhaus erheblich schwankte. In den sechs teilnehmenden Kliniken lag der prozentuale Anteil der multiviszeralen Resektionen zwischen 5,6 und 16,4 %. Eine Ursachenforschung und Untersuchung, ob die Indikationsstellung zur multiviszeralen Resektion abhängig von der Operationsfrequenz der einzelnen Klinik war, unterblieb in dieser Publikation bewusst [49].

Lehnert et al. berichten über eine Zunahme multiviszeraler Resektionen in den letzten 15 Jahren. Gemäß ihrer Auswertung lag der Anteil der multiviszeralen Resektionen im Zeitraum von 1982 bis 1986 bei 6,9 % (30/433) und im Zeitraum von 1993 bis 1998 bereits bei 12,2 % (106/869) [14]. Auch Köckerling et al. konnten eine Zunahme des Anteils multiviszeraler Resektionen im Zeitraum von 1984 bis 1988 auf maximal 10,5 % verzeichnen [46].

6.3 Lokalisationen des Primärtumors

Der Anteil der Regensburger Patienten mit multiviszeral resezierten Rektumkarzinomen war mit 36,3 % aller multiviszeral resezierten kolorektalen Karzinome vergleichbar mit anderen Studien. Die Lokalisation im Rektum schwankte in den einzelnen Studien zwischen 31 % und 46 % [13, 21]. Lediglich Eisenberg et al. verzeichneten einen Anteil von 65 % an multiviszeral resezierten Rektumkarzinomen [48].

6.4 Art der multiviszeralen Resektion

Im Vergleich mit anderen Autoren zeigt sich eine ähnliche prozentuale Verteilung der häufigsten multiviszeralen Organresektionen beim kolorektalen Karzinom. Tabelle 20 stellt die Ergebnisse einiger Studien bei gemeinsamer Betrachtung der Kolon- und Rektumkarzinome einander gegenüber.

Tabelle 19: Gegenüberstellung der vier häufigsten multiviszeralen Organresektionen bei kolorektalem Karzinom.

	Eisenberg et al.	Schultheis et al.	Lehnert et al.	Poeze et al.	Roland et al.	Universität Regensburg
Dünndarm	11 %	22 %	19.519,5 %	13 %	31,6	26,9 %
Harnblase	12 %	11 %	16 %	17 %	27 %	20 %
Bauchwand	15 %	18 %	11,5 %	22 %	15,5 %	23,3 %
Innere Genitalien	55 %	34 %		26 %	30,5 %	38.11 %

Bedingt durch die Nähe des Rektums zu den übrigen Organen des kleinen Beckens betrifft eine multiviszerale Resektion des Rektumkarzinoms häufig die inneren Geschlechtsorgane. Dabei werden die inneren weiblichen Geschlechtsorgane wesentlich häufiger mit reseziert als die männlichen. Das liegt daran, dass die inneren weiblichen Geschlechtsorgane verhältnismäßig einfach zu resezieren sind und die Resektion bei höherem Alter der Frau zu kaum einem Funktionsverlust führt. Der hohe Anteil an Resektionen des inneren Genitals bei Eisenberg et al. erklärt sich dadurch, dass in dieses Gesamtkollektiv überdurchschnittlich viele weibliche Patienten mit Rektumkarzinomen eingeschlossen wurden.

Im Universitätsklinikum Regensburg wurde bei 40,8 % (91/223) der Patienten ein Organ im Rahmen einer multiviszeralen Resektion mit entfernt, in anderen Publikationen liegt dieser Anteil zwischen 47 und 59 % [11, 42]. Der Anteil an drei oder mehr mit resezierten Organen bei diesen Erhebungen beläuft sich auf 3 bis 11 % [11, 16, 42], in Regensburg war dieser Anteil 32,7 % (73/223). In der Literatur werden bei 29-50 % der Fälle zwei Organe bei multiviszeralen Resektionen mit entfernt [11, 12], in Regensburg erfolgte die Resektion von zwei Organen bei 26,45 % (59/223) der Fälle.

6.5 Tumorinfiltration versus entzündliche Adhärenz

Die Entscheidung, ob eine konventionelle oder eine multiviszerales Resektion durchgeführt werden muss, kann häufig erst intraoperativ gefällt werden und muss zum Teil vom makroskopischen Aspekt abhängig gemacht werden. Um diesem Problem Abhilfe zu liefern, wird in der Literatur deshalb besonderes Augenmerk auf die histopathologische Aufarbeitung und Feststellung einer Tumorinfiltration gelegt [11, 12, 49, 55, 14].

Hierbei zeigt sich, dass in etwa 50 % der Fälle eine maligne Invasion in die angrenzenden Organe nachgewiesen werden konnte.

Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Erhebung der Universitätsklinik Regensburg wider. Bei den 223 Patienten lag eine Tumorinfiltration in das adhärenzte Organ vor, wobei es sich nur bei 30 % (67/223) der Patienten lediglich um eine maligne Infiltration handelte.

Dies zeigt, dass allein anhand des intraoperativen makroskopischen Befundes keine Unterscheidung getroffen werden kann. Ein Versuch, die Adhärenz scharf oder stumpf zu lösen, birgt die Gefahr, Tumorzellen zu verschleppen und damit die Überlebenszeit erheblich zu reduzieren. Aus diesem Grund verbietet es sich auch, aus diesem Bereich Biopsien für etwaige Schnellschnittuntersuchungen zu entnehmen.

Selbst präoperativ durchführbare Untersuchungen (klinische Stadieneinteilung nach Mason, CT, Endosonographie und MRT) können das vorliegende Tumorstadium zum Teil nur ungenau bestimmen. Beim Rektumkarzinom soll die Endosonographie die höchste Genauigkeit bei der Bestimmung der Tumorinfiltration besitzen (26). Untersuchungen haben gezeigt, dass jedoch nur in 64 % bis 94 % der Fälle das präoperativ festgelegte Stadium mit dem postoperativen histopathologischen Stadium übereinstimmt [56]. Auch die MRT zeigt nur in 63 % bis 83 % der Fälle eine korrekte präoperative Stadienfestlegung [56]. Sowohl das Festlegen der T-Kategorie als auch die Bestimmung der N-Kategorie bereitet hierbei Probleme. Kolorektale Karzinome können in der Umgebung eine desmoplastische Stromareaktion oder peritumoröse Entzündung induzieren. Diese kann in der CT, in der Endosonographie oder in der MRT fälschlicherweise als Tumorinfiltration gewertet werden.

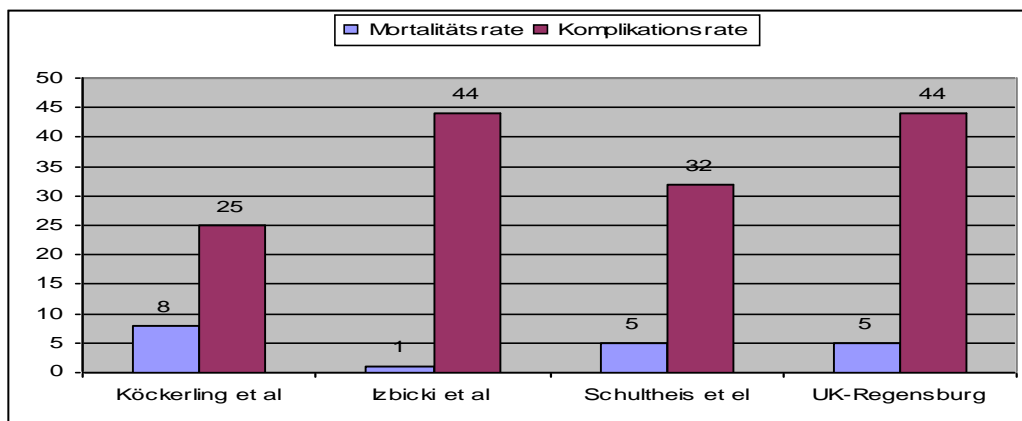
Auch die Lymphknoteninfiltration kann mittels genannter bildgebender Verfahren nur eingeschränkt bestimmt werden. Vergrößerte Lymphknoten können zwar erkannt werden, eine tatsächliche tumoröse Infiltration jedoch nur eingeschränkt bestimmt werden. Die mittels transrektaler Endosonographie bestimmte N-Kategorie stimmt nur in 60 bis 80 % der Fälle mit dem histopathologischen Ergebnis überein [15].

6.6 Postoperative Komplikationen und Mortalität

Ausgedehnte Eingriffe mit multiviszeraler Resektion von Nachbarorganen sollten mit einer vertretbaren Mortalität und Morbidität durchführbar sein.

Die Morbidität der multiviszeralen Eingriffe an der Universitätsklinik Regensburg ist ca. 44 %, bei anderen Autoren liegt die Komplikationsrate zwischen 21 % und 49 %. Auch die Mortalitätsrate von 4,5 % im Regensburger Kollektiv deckt sich mit den Ergebnissen der Literatur. Abbildung 24 stellt die Morbidität und die Mortalität einzelner Erhebungen einander gegenüber.

Abbildung 24: Morbidität und Mortalität multiviszeraler Resektionen. Vergleich von ausgewählten Studien mit den Ergebnissen der Universität Regensburg. Angaben in Prozent (13,45,60)



In der Literatur wird über postoperative Morbidität bei radikalen Resektionen ohne Erweiterung von bis zu 38 % [63, 62, 49, 13, 8] berichtet. Die Mortalität bei radikalen Resektionen ohne Erweiterung liegt nach Literaturangaben bei 1-8 % [63, 11, 62, 49, 13, 8]. Dieser Vergleich zeigt ähnliche Komplikations- bzw. Mortalitätsraten. Bei einzelnen Erhebungen lagen die Raten tendenziell höher (Abbildung 24), vor allem bei Nakafusa et al. und bei Izbicki sowie bei der Universitätsklinik Regensburg [13, 58]. Die niedrige Mortalität von 0 % bzw. 1 % lässt sich möglicherweise durch den Ausschluss von Notfalloperationen bei Nakafusa et al. und z. B. durch eine günstige Selektion der Patienten erklären.

Insgesamt birgt die multiviszerale Resektion kein oder ein nur gering erhöhtes Risiko gesteigerter postoperativer Komplikationen oder gesteigerter Mortalität [62, 61, 49, 13, 57, 14, 59, 60, 8].

6.7 R0-Resektion, additive Therapie und Rezidive

Ob die operative Therapie des kolorektalen Karzinoms zur Heilung führt, hängt beim einzelnen Patienten unter anderem von Ausmaß der Resektion und der Radikalität des Eingriffs ab. In der Literatur wird gezeigt, dass durch das Erreichen einer R0-Situation die Überlebensraten signifikant verbessert werden können [62, 59]. Allein die kurative Resektion kann die Patienten langfristig heilen [59].

An der Universitätsklinik Regensburg konnte bei 70 % (156/223) der multiviszeral resezierten Patienten eine R0-situation nachgewiesen werden. In der Literatur wird von ähnlichen Raten radikaler Resektionen zwischen 64 und 97 % berichtet [48, 12, 49]. Bei konsequenter Umsetzung des radikalen chirurgischen Vorgehens können somit etwa 90 % der Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom primär kurativ operiert werden.

In der aktuellen S3-leitlinienkonferenz 2004 wird die präoperative neoadjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie im Stadium UICC II und III empfohlen. Insbesondere primär nicht resektable T4-Tumoren sollen eine präoperative konventionell fraktionierte Radiochemotherapie erhalten, da sich in neueren Studien gezeigt hat, dass durch die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie eine zum Teil erhebliche Verkleinerung des Primärtumors erreicht werden kann. Es kommt zu einer signifikanten Verkleinerung des Tumors und signifikanten Veränderungen der histologischen Charakteristika durch die Hinzunahme der Chemotherapie zur Bestrahlungstherapie [64]. Diese induzierte Regression kann die Resektabilität des Tumors verbessern und einem kurativen operativen Therapieansatz des Rektumkarzinoms ermöglichen [64].

Die verhältnismäßig niedrige Lokalrezidivrate der Patienten im Regensburger Kollektiv. Bei den insgesamt 122 Patienten mit UICC Stadium IV hatten nur 8 Patienten (6,56 %) ein Lokalrezidiv. Beim UICC Stadium III und II waren es jeweils 10,46 % (4/47) und 1,85 % (1/54) Lokalrezidive.

In der Studie von Poeze et al. kam es bei den Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium UICC II in 30,5 % (47/154), in der Gruppe der Patienten im Stadium UICC III in 47,4 % (64/135) der Fälle zum Lokalrezidiv [59]. Bei Izbicki et al. waren bei 20,5 % (17/83) des Gesamtkollektivs der multiviszeralen Resektionen Lokalrezidive aufgetreten [13]. Bei beiden Studien unterblieb die getrennte Bestimmung der Lokalrezidivraten für Rektum- bzw. Kolonkarzinome,

In der aktuellen Studie von Nakafusa et al. war die Lokalrezidivrate mit 18 % auch höher als im Regensburger Kollektiv. Kam es intraoperativ zum Tumoreinriß, erhöhte sich die Lokalrezidivrate auf 69 % [58]. Kann die multiviszerale Resektion komplikationslos durchgeführt werden, so können ähnlich gute Lokalrezidivraten konventioneller Resektion ohne TME erreicht werden.

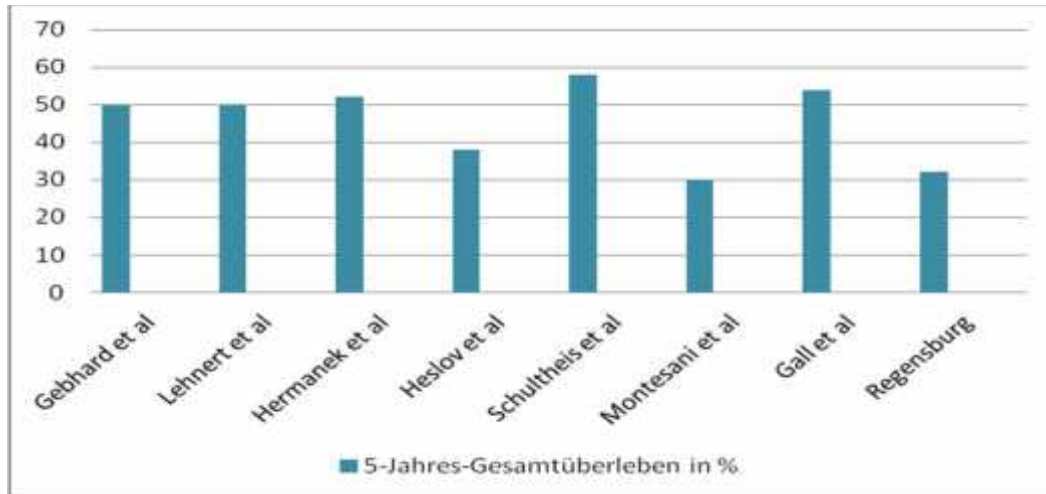
Die Rate an Fernmetastasen lag bei 19,73 % (44/223) aller Patienten mit multiviszeral Resektionen. In den bereits zitierten Publikationen über multiviszerale Resektionen werden keine Aussagen über die Fernmetastasen gemacht.

6.8 Langzeitüberleben

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der kurativ multiviszeral resezierten Patienten mit kolorektalem Karzinom lag bei 32,7 % und ist mit den Ergebnissen in der Literatur vergleichbar. Abbildung 25 stellt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten einzelner Studien gegenüber.

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei der non-extended-resection-Gruppe lag mit 30 % (51/170) ähnlich hoch.

Abbildung 25: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten kurativ multiviszeral resezierter kolorektaler Karzinome einzelner Studien. Angaben in Prozent



Betrachtet man die Überlebensraten aufgestellt nach den UICC-Stadien, so fällt in dieser Auswertung das Stadium UICC II auf. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der Patienten lag bei 59,26 % (32/54). Somit lag sie deutlich höher als die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate aller Patienten.

Vergleicht man die 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten beider Kollektive (extended-resection und non-extended resection) getrennt nach UICC-Stadium, so zeigt sich im UICC-Stadium II kein signifikanter Unterschied, in dem UICC-Stadium III eine schlechtere Überlebensrate der extended-resection-Gruppe (31,9 % vs. 42,85 %), aber eine deutlich bessere 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate des UICC-Stadiums IV (21,3 % vs 11,83 %).

6.9 Schlussfolgerungen

Allein die kurative Resektion kann die Patienten mit kolorektalem Karzinom langfristig heilen [57]. Bei ca. 10 % der Patienten ist die lokale Ausdehnung des Primärtumors bei der Diagnosestellung bereits soweit fortgeschritten, dass makroskopisch eine Adhäsion bzw. Infiltration vorliegt [12]. In ungefähr der Hälfte dieser Fälle liegt eine echte Infiltration des Tumors in Nachbarorgane vor, während bei der anderen Hälfte der Tumoren entzündliche Adhäsionen eine T4-Situation vortäuschen. Folgt der Entschluss für eine kurative Resektion, so wird durch eine multiviszerele En-bloc-Resektion in ca. 90 % der Operationen eine lokale Tumorfreiheit erreicht [17, 12, 49, 65]. Diese En-bloc-Resektionen können zwar zum Teil mit erheblichen Operationserweiterungen verbunden sein, die damit verbundenen Komplikations- oder Letalitätsraten erscheinen jedoch akzeptabel [55, 13, 45, 57, 14, 58, 59, 60].

Wird die multiviszerele Resektion in kurativer Intention durch erfahrene Chirurgen durchgeführt, so können im Vergleich mit der konventionellen Operation ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten erzielt werden [49, 13,45]. Hierbei ist es wichtig, dass die Prinzipien der En-bloc-Resektion beachtet werden, da es sonst zu einer deutlichen Verschlechterung der Überlebensraten kommt [61]. Bei annehmbaren Komplikations- und Letalitätsraten ist bei kurativer Intention die Durchführung einer multiviszeralen Resektion gerechtfertigt [57]. Hierbei sollte jedoch auch darauf geachtet werden, dass die Möglichkeit der multiviszeralen Resektion beim Rektumkarzinom auch bei Männern genutzt wird. Sie stellt bei Infiltration in die Prostata oder in die Harnblase zwar einen verstümmelnden Eingriff dar, sollte aber aufgrund guter Ergebnisse konsequent durchgeführt werden [55].

I.7. Zusammenfassung

In der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsklinik Regensburg wurde in dem Zeitraum von 1992 bis 2011 bei 223 der Patienten mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom eine multiviszzerale Resektion durchgeführt. Diese bestand in der En-bloc-Resektion des tumortragenden Darmabschnittes und der adhärennten Organe bzw. Strukturen.

In dem Zeitraum von 1992 bis 2011 wurden an der Universitätsklinik Regensburg insgesamt 640 Patienten mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom operiert. Davon wurde bei 223 Patienten eine R0-Situation lokal durch multiviszzerale Resektion erreicht.

Es wurde untersucht, welche Organe und Strukturen am häufigsten reseziert wurden und wie weit sich die vermutete Infiltration histopathologisch bewahrheitet hat. Bei den Patienten mit kolorektalen Karzinomen war die häufigste multiviszzerale Resektion ein Dünndarmsegment gefolgt von Omentum, Peritoneum, Anteile der Bauchwand und die Harnblase oder Anteile davon. Danach folgen die weiblichen und männlichen Geschlechtsorgane.

Ziel war es, die wahre Infiltration zu quantifizieren und die Morbidität und Mortalität multiviszzeraler Resektionen zu bestimmen.

Bei der extended-resection-Gruppe zeigte sich bei 70 % (156/223) der Patienten nur eine entzündliche Infiltration. Bei 30 % (67/223) der Patienten ließ sich eine maligne Infiltration nachweisen. Postoperativ kam es bei 43,5 % (97/223) der Patienten zu Komplikationen, dabei waren die häufigsten Komplikationen mit 12,1 % Anastomoseninsuffizienz, mit 9,4 % Abszesse und mit 18,4 % Wundinfekte. Die Mortalität multiviszzeraler Resektionen betrug 4,5 %. Diese Ergebnisse decken sich mit denen in der Literatur (Morbidität 21-49 %, Letalität 0-8 %).

Die kurative Resektion ist die Voraussetzung für eine günstige Prognose der kolorektalen Karzinome. Aufgrund dessen wurde die Radikalität der multiviszzeralen Resektionen untersucht. Im Kollektiv der Universitätsklinik Regensburg konnte bei allen 223 Patienten eine R0-Situation lokal erreicht werden.

Um den langfristigen Nutzen einschätzen zu können, war zudem die Bestimmung der Rezidivraten sowie der Überlebensraten erforderlich. Es entwickelten 24 % aller Patienten ein Rezidiv (lokal oder fern), davon waren 5,83 % (13/223) mit Lokalrezidiv und 19,73 % (44/223) mit Fernmetastase unter Beachtung von Mehrfachbenennung.

Im Kollektiv der Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC-Stadium II hatte nur ein Patient (0,5 %) ein Lokalrezidiv, im UICC-Stadium III waren es 4 Patienten (1,8 %) und im UICC-Stadium IV waren es 8 Patienten (3,65 %). Insgesamt bestand eine Lokalrezidivrate von 5,83 % (13/223).

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der multiviszeral resezierten kolorektalen Karzinome und histopathologisch bestätigten R0-Situation lag bei 32,7 %. Im Vergleich mit dem Kollektiv der non-extended-resection-Gruppe konnten ähnliche 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten erzielt werden (30 %).

Lokal fortgeschrittene kolorektale Karzinome dürfen nicht vorschnell als nicht resektabel eingestuft werden. Erfahrene Chirurgen können mit multiviszzeralen Resektionen ähnlich gute Überlebensraten wie bei konventionellen Operationen erreichen. Voraussetzung hierfür ist die radikale En-bloc-Resektion des Tumors und gegebenenfalls die Erweiterung der Operation auf benachbarte Organe. Annähernd ähnliche Komplikationsraten

und postoperative Letalität rechtfertigt dieses Vorgehen. Jedoch kann jeder Kompromiss bezüglich der Resektionsgrenzen oder der Radikalität eine Verschlechterung der Überlebenschancen des Patienten bedeuten.

Kapitel II

Laparoskopische multiviszerale Resektionen

bei kolorektalen Karzinomen

II.1. Patienten und Methodik

1.1. Patientenkollektiv

Zwischen Juli 1999 und Januar 2012 wurde an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Regensburg bei 50 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Kolons und des Rektums (nach der UICC- Klassifikation von 2003) mit und ohne Synchronmetastasen eine laparoskopische multiviszerale Resektion in einer kurativen oder palliativen Absicht durchgeführt.

Es wurden Patienten mit vor allem resektablen Karzinomen, die entweder histologisch diagnostiziert wurden oder durch präoperativen Endosonographie, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie klinisch als T4-Tumoren klassifiziert oder durch das intraoperative makroskopische Aussehen eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren Notfalloperationen und Rezidivkarzinome. Von 59 Fällen mit primärer laparoskopischen Resektion aufgrund des klinischen T4-Stadiums wurden neun Patienten ausgeschlossen (Abbildung 26).

Bei einem Patienten mit Rektumkarzinom wurde die Resektion des Tumors wegen Irresektabilität aufgegeben. In 8 Fällen mit Kolonkarzinom, die zunächst als T4-Tumoren diagnostiziert worden waren, waren nach Re-Staging nach neoadjuvanter Radiochemotherapie down gestagt, so dass sie auch ausgeschlossen wurden.

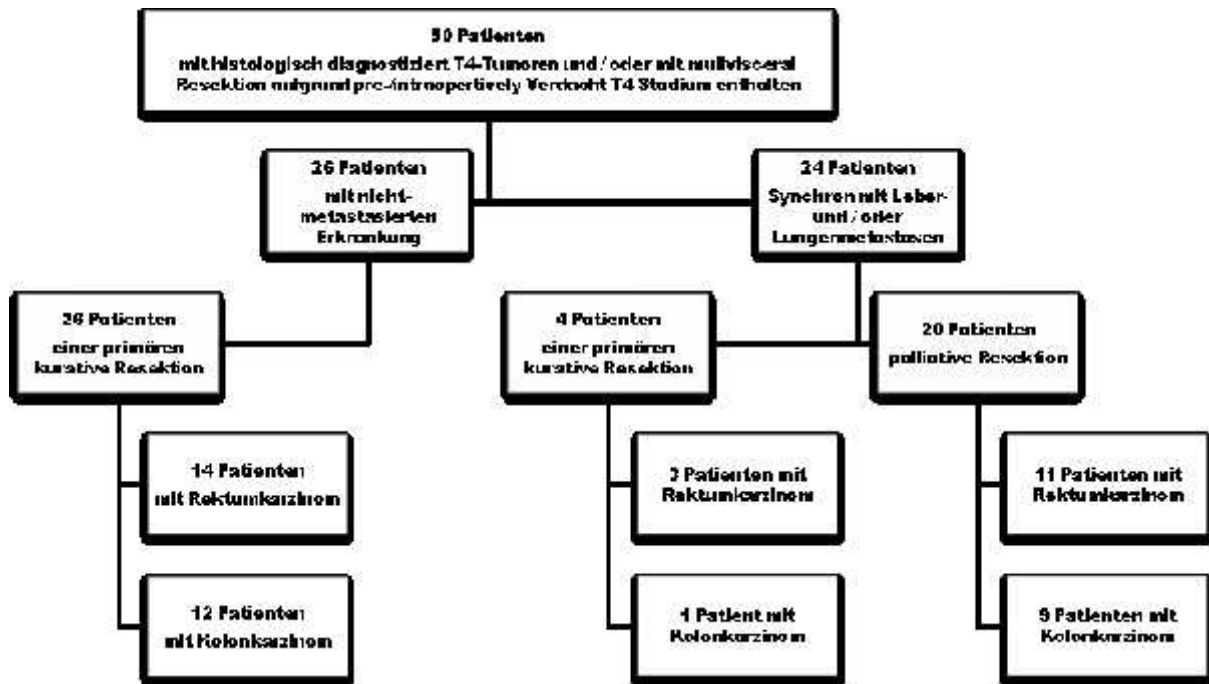
Daher blieben nur 50 Patienten mit lokal fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom für eine laparoskopische Resektion mit oder ohne gleichzeitige Multiviszeralresektionen für die Analyse. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 84 Monate. Das Follow-up-Protokoll entsprach der Empfehlung der deutschen S3-Leitlinien für Kolonkarzinom [71]. Die erste Kontrollkoloskopie wurde ein Jahr nach der Operation durchgeführt. Ambulante Besuche fanden 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach der Operation und dann alle 6 Monate für das folgende Jahr und alle 12 Monate für die folgenden 3 Jahre statt.

Patienten mit Rektumkarzinom, bei denen eine neoadjuvante Therapie indiziert war, erhielten präoperative Radiochemotherapie. Die chirurgische Therapie wurde 6 Wochen nach der Beendigung der Radiochemotherapie durchgeführt.

Multiviszeralresektionen wurden als En-bloc-Resektion des kolorektalen Karzinoms mit den betroffenen benachbarten Organen und Strukturen definiert. Als Konversion wurde definiert, wenn eine geplante oder begonnene laparoskopische Resektion zu einer offenen Resektion mit einem größeren Bauchschnitt konvertiert wurde.

Die Patientendaten wurden von allen Krankenhausaufenthalten und onkologischen Nachsorgeuntersuchungen erhalten sowie die zugehörige Dokumentation für ein Lokalrezidiv, Fernmetastasen und das Überleben an der Universitätsklinik Regensburg. Weitere Informationen wurden durch das regionale Tumorzentrum Regensburg zur Verfügung gestellt.

Abbildung 26: Onkologische Patientencharakteristika über Tumorlokalisation und periphere Metastasen



Komplikationen, die bis zu 30 Tage postoperativ sowohl während als auch nach dem Krankenhausaufenthalt auftraten, wurden als Frühkomplikation klassifiziert und zu den postoperativen Komplikationen gezählt.

Alle Komplikationen, die in der Folgezeit auftraten, zählten zu den Spätkomplikationen und wurden bei der Auswertung der Langzeitergebnisse berücksichtigt.

1.2. Auswertung der Patientendaten und statistische Methoden

Die Auswertung der Patientendaten erfolgte retrospektiv anhand des zu Beginn der Erhebung etablierten Dokumentationsbogens, vorhandener Operationsberichte, der Entlassungsbriefe, Nachsorgeakten und Erhebungen durch das Tumornachsorgesekretariat und das Tumorzentrum der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universität Regensburg.

Die Auswertung der rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensrate und der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate wurde nach der Methode von Kaplan und Meier durchgeführt [66] und mittels Log-Rank-Test verglichen. Ein $p < 0,05$ galt als signifikant. Für das Gesamtüberleben wurden Patienten ohne definiertes Ereignis (Tod) zensiert, die nicht mehr nachbeobachtet werden konnten oder deren Nachbeobachtungszeit kürzer als die absolute Nachbeobachtungszeit war. Letzteres galt auch beim rezidivfreien Überleben bei Patienten ohne definiertes Ereignis (Tod oder Rezidiv).

Alle Daten wurden mit Hilfe der Statistik-Software IBM SPSS Version 20 analysiert.

Literatursuche

Die PubMed-Datenbank wurde mit den folgenden Schlüsselwörtern durchsucht:

kolorektale Karzinome, laparoskopische Resektion, lokal fortgeschrittener und T4-Tumor. Einzelfallberichte und Abstracts wurden ausgeschlossen.

Studien wurden eingeschlossen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten: prospektive oder retrospektive Studien mit mehr als 5 Patienten mit der klinischen oder pathologischen Diagnose von T4-Tumoren, Analyse der perioperativen Ergebnisse, frühe onkologische Ergebnisse und Langzeitüberleben (Tabelle 20).

Tabelle 20: Literaturübersicht: perioperative und onkologische Ergebnisse nach laparoskopischer kolorektaler Resektion bei lokal fortgeschrittenem Tumor

Autor (Jahre)	Patienten (n)	Operationsdauer (in Min.)	Konver sion (%)	Morbi dität (%)	Mortal ität (%)	Lokal R0- Resektion (%)	Follow- up (Monate)	Lokal- rezidiv (%)	Überleben
Bretagno I et al. (2011) (72)	Alle 39 Rektum 12 Kolon 27	NA 265 (210–360) L 219 (180–300) R 150 (120–240)	18 16 18	33 41 29	2,5 0 6	87 75 92	19 (1,5- 45) NA NA	8 NA NA	Overall 94 %
Ng et al. (2011) (74)	Alle 146 Rektum 50 Kolon 96	125 (46–285) NA NA	16 NA NA	15 NA NA	1,4 NA NA	Stadium II 84 Stadium III 89	18 (1- 118) NA NA	3,9 NA NA	5 Jahre St. II 62 %, St. III 38 %, St. IV 15 %.
Kim et al. (2012) (73)	Alle 38 Rektum 19 Kolon 19	325 (130–750) NA NA	7,9 0 16	21,1 NA NA	0 0 0	87 NA NA	kurative (n 26) 40 (12- 79)	kurative (n 26) 7,7	kurative (n 26) 5 Jahre 60,5 %
Huh et al. (2012)	Alle 24 Rektum Kolon	200 (120-325) NA NA	8,3 NA NA	20,8 NA NA	0	75 NA NA	27 (4-72)	NA NA NA	3 Jahre 74,7 %
Current Study	Alle 50 Rektum 28 Kolon 22	229 (85-402)	24 21 27	34 46 18	2 3,6 0	80 82 77	84 (14- 163)	6 11 0	kurative (n=30) 5 Jahre 62,2 % 10 Jahre 52,6 %

II.2. Ergebnisse von 50 Patienten nach laparoskopischer multiviszeral chirurgischer Resektion

2.1 Patientencharakteristika

In der Studie wurde insgesamt bei 50 Patienten (männlich/weiblich 27/23, Durchschnittsalter $61 \pm 12,1$ Jahre) mit lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Kolons ($n = 22$) oder Rektums ($n = 28$) elektive laparoskopische Resektion mit kurativer ($n = 30$) oder palliativer ($n = 20$) Intention durchgeführt. Die demographischen Daten der Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinom zeigten eine gleichmäßige Verteilung von Alter, Geschlechterverhältnis, Voroperationen und die ASA-Klassifikation (Tabelle 21).

Unter den 28 Patienten mit Rektumkarzinom wurde der Tumor in 7 Fällen im oberen Rektum und in 21 Fällen im mittleren und unteren Rektum festgestellt. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie war in 10 Fällen (45 %) durchgeführt worden und eine Kurzzeitbestrahlung in 2 Fällen (7 %) der Patienten mit mittlerem und unterem Rektumkarzinom. 2 Patienten (7 %), einer davon mit einem Tumor im unteren Rektum, lehnte die Kurzzeitbestrahlung ab und ein Patient mit einem hohen Rektumkarzinom erhielt nur eine neoadjuvante Chemotherapie. Alle 10 Patienten (36 %), die eine kurative Resektion des Karzinoms des mittleren und unteren Rektums bekamen, erhielten eine neoadjuvante Behandlung. Vor der geplanten neoadjuvanten Radiochemotherapie bekamen 2 Patienten (7 %) eine laparoskopisch angelegte Loop-Ileostoma und 2 andere Patienten (7 %) erhielten eine Descendostoma.

Die Hauptlokalisation von Kolonkarzinom befand sich im Kolon Sigmoideum ($n = 19$). Einer dieser Patienten hatte ein Doppelkarzinom im Sigma (pT4) und Zökum (pT3). Bei drei weiteren Patienten wurde der Tumor im Colon transversum, in der rechten Flexur und im Zökum lokalisiert.

24 Patienten (10 mit Kolonkarzinom, 14 mit Rektumkarzinom) hatten synchronene Leber- und/oder Lungenmetastasen. Bei 4 Patienten mit Lebermetastasen war ein kurativer Ansatz möglich und eine metachrone Leberresektion wurde nach 4 bis 6 Wochen durchgeführt. Ein Patient erhielt eine simultane laparoskopische Leberresektion. Eine palliative Radiofrequenzablation der Leber wurde bei einem Patienten durchgeführt. 21 Patienten erhielten eine adjuvante Behandlung. In 20 Fällen war eine palliative Chemotherapie oder Radiochemotherapie eingeleitet.

Eine lokale R0-Resektion wurde bei 40 Patienten (80 %), davon 17 mit Kolonkarzinom (77 %) und 23 mit Rektumkarzinom (82 %) erreicht. In zwei Fällen von R1-Resektion wurde eine Tumorperforation intraoperativ festgestellt.

Tabelle 21: Merkmale der Studienpopulation (klinische T4-Tumoren)

	Alle Patienten (n = 50)	Kolonkarzinom (n = 22)	Rektumkarzinom (n = 28)	P value
Alter (Jahre)				
Mean \pm SD	61 \pm 12	60 \pm 14	62 \pm 11	0,618
Range	35-89	37-82	35-89	
Geschlecht				
Mann	27 (54 %)	12 (55 %)	15 (54 %)	0,945
Frau	23 (46 %)	10 (45 %)	13 (46 %)	
BMI (kg/m ²)				
Mean \pm SD	25 \pm 4	25 \pm 3	26 \pm 4	0,329
Range	18-36	19-32	18-36	
ASA Score				
1	9 (18 %)	6 (27 %)	3 (11 %)	0,318
2	23 (46 %)	9 (41 %)	14 (50 %)	
3	18 (36 %)	7 (32 %)	11 (39 %)	
Frühere abdominele Operationen	17 (34 %)	5 (23 %)	12 (43 %)	0,136
Synchrone Metastasen	24 (48 %)*	10 (45 %)	14 (50 %)	0,749
Kurative Resektion	40 (80 %)	23 (82 %)	17 (77 %)	0,907
Neoadjuvante Radiochemotherapie			10 (36 %)**	
Neoadjuvante Kurzzeitbestrahlung			2 (7 %)	
Anschließende Behandlung				
Metastasenresektion	5 (10 %)	1 (5 %)	4 (14 %)**	0,254
Adjuvante Chemo-/Radiochemotherapie	21 (42 %)	9 (41 %)	12 (43 %)	0,890
Palliative Chemo-/Radiochemotherapie	20 (40 %)	8 (36 %)	12 (43 %)	0,642

* Metastasen: Leber (n = 14), Leber und Lunge (n = 8), Leber und Kleinhirn (n = 1), Knochen (n = 1)

** 2 Patienten mit nur neoadjuvanter Chemotherapie

*** 1 Patient nur durch Radiofrequenzablation behandelt

Abbildung 27: Geschlechterverteilung im Patientengut

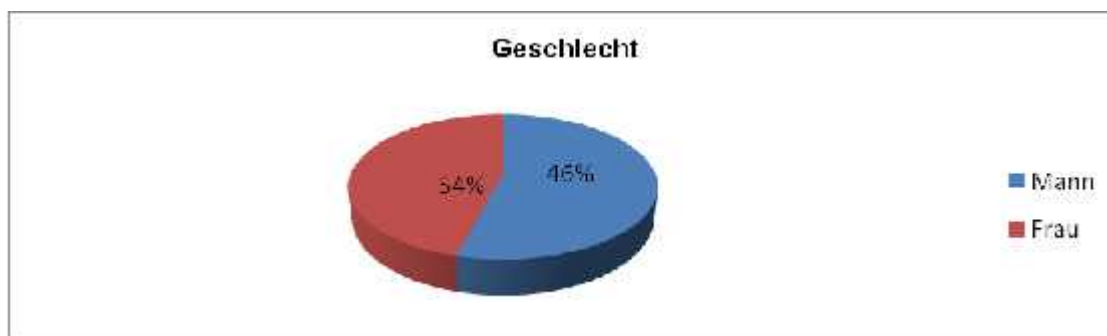


Abbildung 28: ASA-Klassifikation

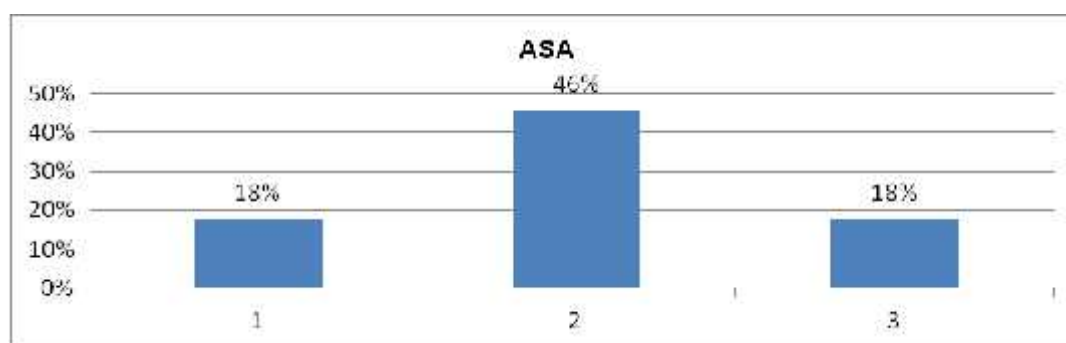
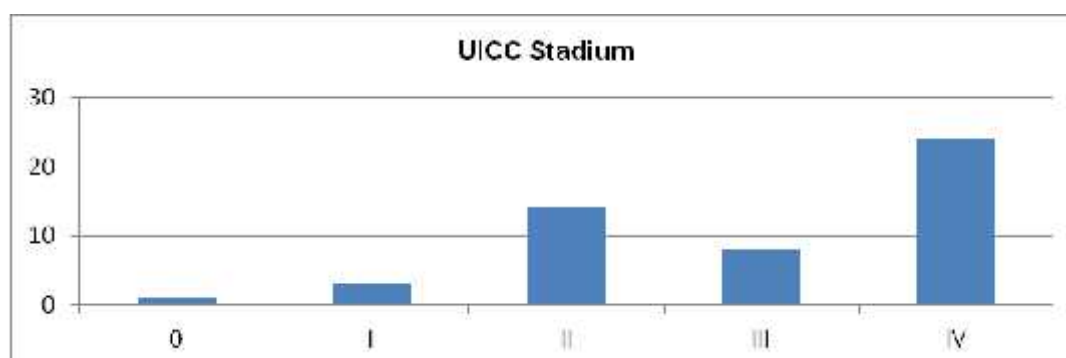


Abbildung 29: Anschließende Behandlung



Abbildung 30: UICC-Stadium



II.3. Histopathologische Daten

Eine Multiviszeralresektion war in 25 Fällen (50 %) erforderlich. Der Anteil der Multiviszeralresektionen bei Patienten mit Rektumkarzinom (n = 18) war signifikant höher (p = 0,010). Bei einem Patienten mit Rektumkarzinom war eine simultane laparoskopische Resektion einer Lebermetastase möglich.

Die tatsächliche histopathologische Tumorinfiltrationsrate von benachbarten Organen und Strukturen betrug 32 % (Tabelle 22). Der mittlere Ertrag der geernteten Lymphknoten betrug $17 \pm 6,6$. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Kolon- und Rektumkarzinom in Bezug auf die Anzahl der resezierten Lymphknoten, die Tumorgroße, die Differenzierung, die Gefäß- oder Lymphinvasion. Für alle histopathologischen Kriterien siehe Tabelle 22.

Tabelle 22: Histopathologische Kriterien (n = 50)

	Alle Patienten (n = 50)	Kolonkarzinom (n = 22)	Rektumkarzinom (n = 28)	P value
Differenzierung				
Gut	0	0	0	
Mittelgradig	30 (60 %)	11 (50 %)	19 (68 %)	0,201
Schlecht	20 (40 %)	11 (50 %)	9 (32 %)	
LK-positiv	26 (52 %)	13 (59 %)	13 (46 %)	0,374
pN Stadium				
N1	11 (22 %)	6 (27 %)	5 (18 %)	0,534
N2	14 (28 %)	6 (27 %)	8 (29 %)	
N3	1 (2 %)	1 (5 %)	0	
Lymphatische Invasion	22 (44 %)	10 (45 %)	12 (43 %)	0,854
Gefäßinvasion	21 (42 %)	9 (41 %)	12 (43 %)	0,890
Perineurale Invasion	5 (10 %)	1 (5 %)	4 (14 %)	0,254
Tumorgroße (cm)				
Mean \pm SD	4,3 \pm 1,6	4,9 \pm 1,3	4 \pm 1,7	0,109
Range	0-9	2,2-9,3	0-8	
Lymphknoten				
Mean \pm SD	17 \pm 6,6	18,4 \pm 8,5	15,8 \pm 4,5	0,206
Range	4-37	4-37	7-26	
Lokalresektion				
R 0	40 (80 %)	17 (77 %)	23 (82 %)	0,257
R 1	8 (16 %)	5 (23 %)	3 (11 %)	
R 2	2 (4 %)	0	2 (7 %)	

* 1 Patienten während der Operation mit kurativer Intention, 4 Patienten nach palliativer Resektion

** 1 Patienten während der Operation mit kurativer Intention, 2 Patienten nach palliativer Resektion

*** 2 Patienten nach palliativer Resektion

Abbildung 31: Verteilung des N-Status

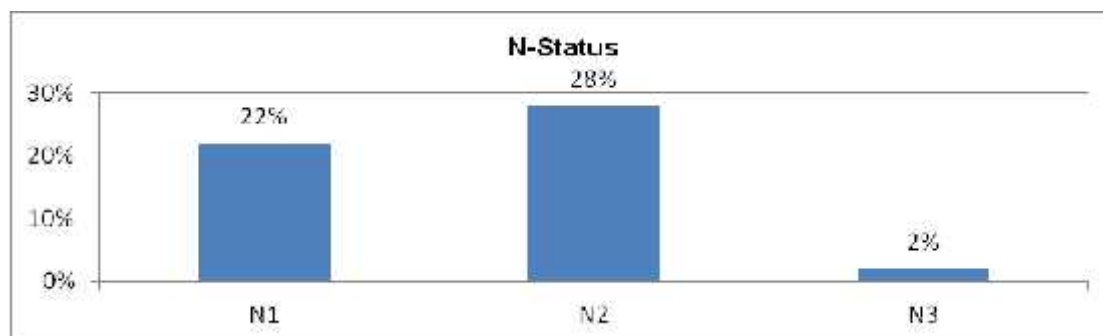


Abbildung 32: Verteilung des G-Status

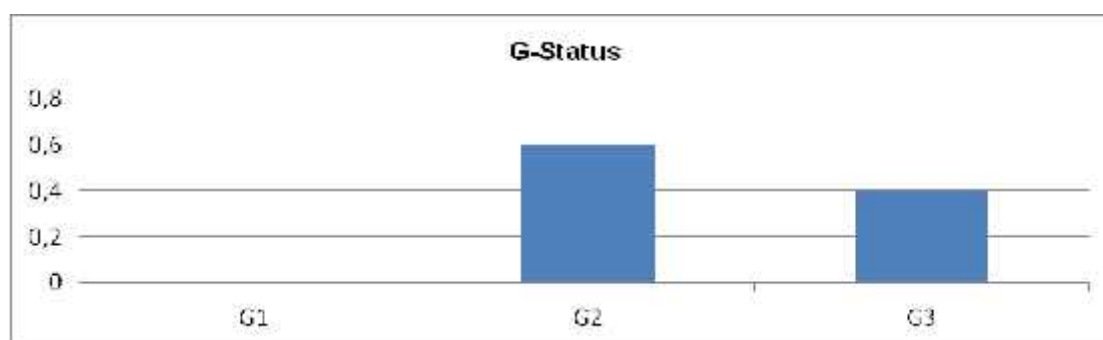


Abbildung 33: Lokale Resektion

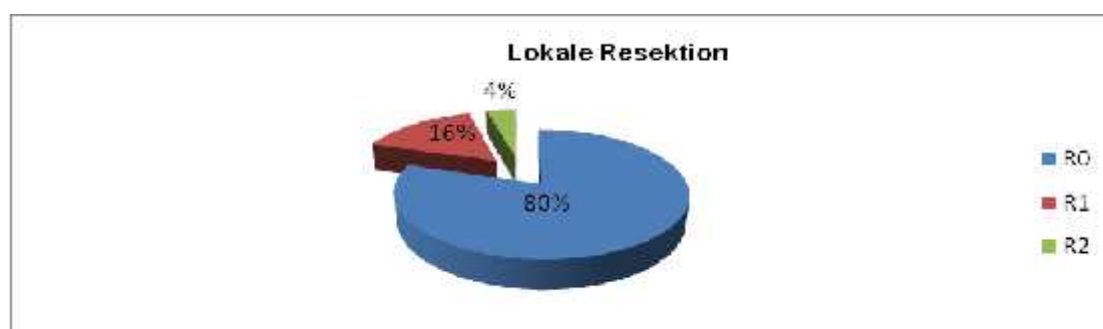


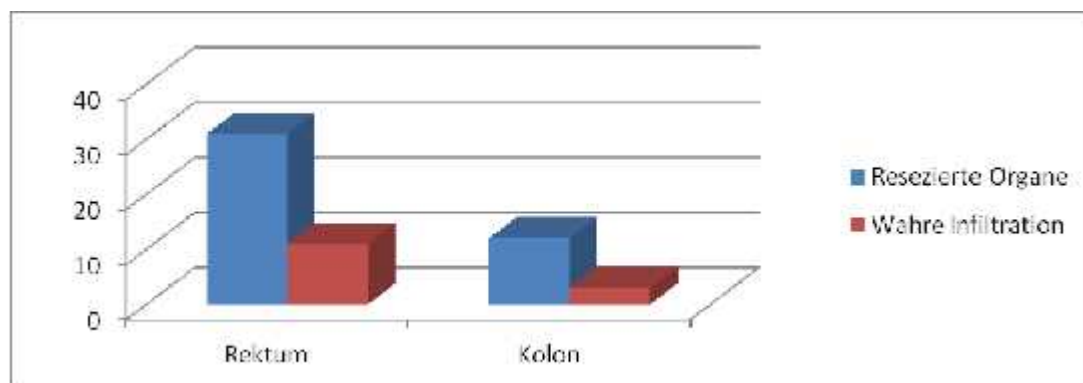
Tabelle 23: Zusätzlich resezierte Organe und Strukturen als Teil der Multiviszeralresektion (n = 25/50)

Adjacent Organ	Alle Patienten n	Kolon n	histopath. Infiltration n (%)	Rektum n	histopath. Infiltration n (%)
Appendix vermiformis	1	1	1 (100 %)	0	0
Bauchdecke	6	2	0	4	2 (50 %)
Gallenblase	1	0	0	1	0
Lebersegment*	1	0	0	1	0
Omentum	2	1	0	1	0
Ovar	9	3	0	6	1 (17 %)
Prostata	3	0	0	3	3 (100 %)
Samenblasen	4	0	0	4	2 (50 %)
Dünndarm	4	2	1 (50 %)	2	0
Ureter	1	1	1 (100 %)	0	0
Harnblase	2	0	0	2	0
Uterus	5	2	0	3	0
Vagina	4	0	0	4	3 (75 %)
Alle Organe	43	12	3 (25 %)	31	11 (35 %)

*1 Patient mit gleichzeitiger laparoskopischer Resektion eines Lebersegments und der Gallenblase aufgrund einer vermuteten Läsion, die sich histologisch als gutartig erwiesen hat

** Wahre histopathologische Tumordinfiltration in 14 Organe (33 %)

Abbildung 34: Wahre Infiltration





CT-Scan eines Rektumkarzinoms bei 10 cm vom analen Rand mit Verdacht auf Infiltration der Uterus nach neoadjuvanter Radiochemotherapie



Ventrales halbkreisförmiges Rektumkarzinom ohne Nachweis von pathologischen Lymphknoten



Intraoperatives Bild einer Infiltration des Rektumkarzinoms in die Uterus



Offene Vagina nach einem anterioren Zugang mit Hysterrektomie, temporäre Tamponade der Vagina zum Vermeiden des Gasverlusts, laparoskopische Naht der Vagina



Proben des Rektums mit Uterus und beide Ovarien en bloc nach dem Herausluxieren des Präparats durch eine Mini-Laparotomie oberhalb der Symphyse



Hauptstamm der A. mesenterica superior mit der Qualität der TME, distaler Resektionsrand 4 cm, 1 = Uterus, 2 = Ursprung der A. mesenterica inferior

Abbildung 35: Beispiel einer Patientin mit einem Rektumkarzinom T4 mit Infiltration der Gebärmutter, die laparoskopische Multiviszeralresektionen erhält

II.4. Intraoperative und postoperative Daten

Die mittlere Operationsdauer betrug 229 ± 80 min. Die Operationszeit bei Rektumkarzinom war signifikant höher als für Kolonkarzinom ($p = 0,028$). 11 von 12 Patienten mit tiefer anteriorer Rektumresektion erhielten eine protektive Loop-Ileostoma. Die Konversionsrate insgesamt lag bei 22 %, 27 % für Kolonkarzinom und 21 % für Rektumkarzinom ($p = 0,232$). Die Hauptgründe für die Konversion war eine ausgedehnte Tumorf infiltration mit massiven Verwachsungen in 7 Fällen. Bei all diesen 7 Patienten (14 %) wurde die Laparoskopie zu Beginn der Operation abgebrochen, weil eine onkologische Resektion laparoskopisch nicht möglich war. Bei den restlichen 4 Patienten (8 %) war eine Konversion erforderlich aufgrund von technischen Problemen wie z. B. Blutungen, Adipositas, Ischämie des Kolons und einer nicht möglichen Stapleranastomose. Weitere intra- und postoperative Daten sind in Tabelle 24 zusammengefasst.

Tabelle 24: Intra- und postoperative Daten (n = 50)

	Alle Patienten n (%)	Komplette Laparoskopische Resektion n (%)	Konversion n (%)
Anzahl der Patienten	50	39 (78 %)	11 (22 %)
Operationsverfahren			
Hohe anteriore Rektumresektion	10 (20 %)	7 (18 %)	3 (25 %)
Tiefe anteriore Rektumresektion	12 (24 %)	9 (24 %)	1 (8 %)
Abdominoperineale Exstirpation	8 (16 %)	7 (18 %)	1 (8 %)
Sigmaresektion	13 (26 %)	11 (29 %)	4 (33 %)
Hemikolektomie links	4 (8 %)	2 (5 %)	2 (17 %)
Hemikolektomie rechts	2 (4 %)	2 (5 %)	0
Totale Kolektomie	1 (2 %)	1 (3 %)	0
Hartmann-Verfahren	2 (4 %)	0	2 (17 %)
Multiviszerale Resektion	25 (50 %)	17 (45 %)	8 (67 %)
Primäres protektives Ileostoma	10 (20 %)	9 [*] (24 %)	1 (8 %)
Partial mesorectal excision (PME)	15 (30 %)	11 (29 %)	4 (33 %)
Total mesorectal excision (TME)	17 (34 %)	14 (37 %)	3 (25 %)
Operationsdauer (min)			
Mean	229±80	214,7±79,2	278,3±63,7
Range	85-402	85-384	175-402
Bluttransfusion	5 (10 %)	3 (8 %)	2 (17 %)
Krankenhausaufenthalt (d)			
Mean	18,1±13,6	18,9±14,9	15,4±8,4
Range	6-65	6-65	7-32

* 2 Patienten mit laparoskopischer Ileostoma-Anlage vor neoadjuvanter Radiochemotherapie

Abbildung 36: Operationsverfahren

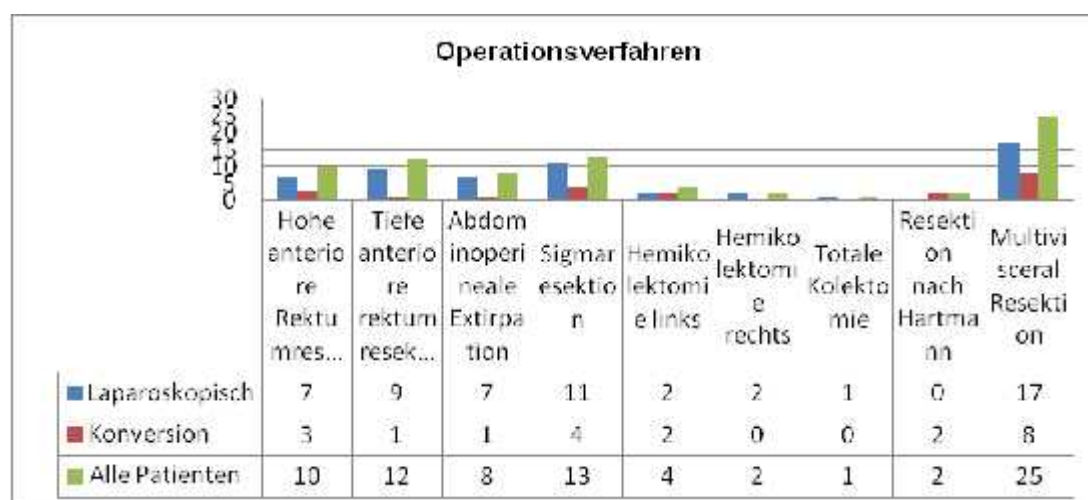


Abbildung 37: Bluttransfusion

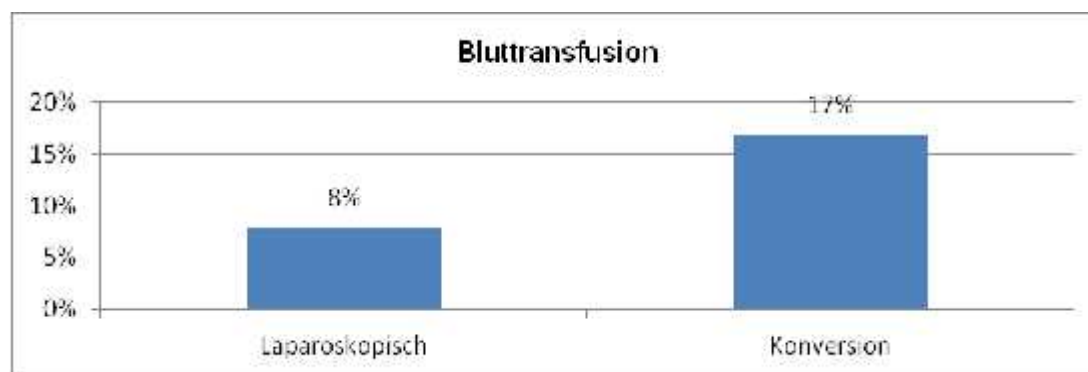
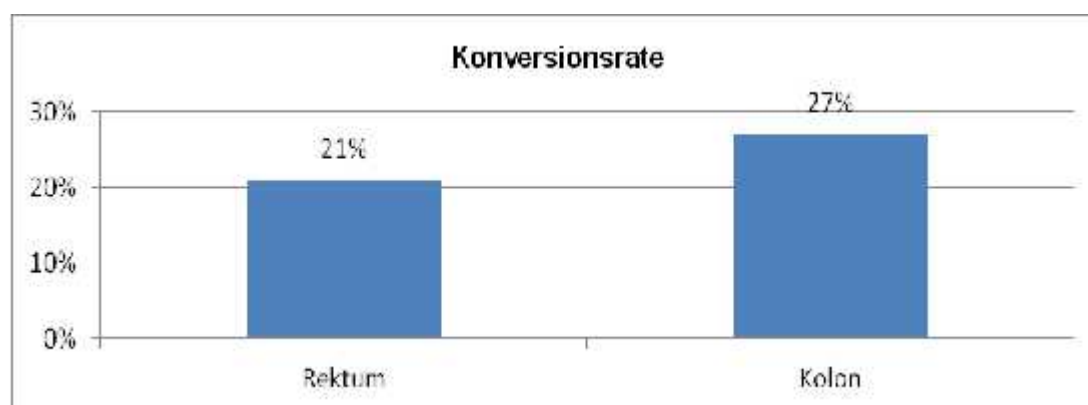


Abbildung 38: Konversionsrate



II.5. Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten bei 17 Patienten (34 %) auf. Die häufigsten Komplikationen waren Anastomoseninsuffizienz, Wundinfektion, Abszess, intraabdominelle und urologische Komplikationen (Tabelle 25). Anastomoseninsuffizienz trat bei 7 Patienten (14 %), in 3 Fällen des Kolonkarzinoms (14 %) und in 4 Fällen des Rektumkarzinoms (14 %) auf. Der Zeitrahmen bis zur Diagnose der Anastomoseninsuffizienz durch Fieber und auffällige Laborparameter waren 3 bis 6 Tage. 3 von diesen 4 Patienten bekamen eine protektive Ileostoma. Einer von ihnen erhielt vorab eine Kurzzeitbestrahlung. Eine offene Reoperation wegen Anastomoseninsuffizienz war in 4 Fällen erforderlich. Bei 2 Patienten nach Sigmaresektion wurde ein Hartmann-Verfahren durchgeführt. Die Risikofaktoren waren Adipositas, Alter über 65 Jahre und intraoperative Bluttransfusion (2 Fälle). 2 Patienten mit Rektumkarzinom, die eine erneute Operation wegen Anastomoseninsuffizienz brauchten, hatten Begleitkomplikation wie z. B. eine Verletzung des Zäkums und eine Perforation eines Ulcus duodeni ins Pankreas. Das Anastomosenleakage wurde durch einen doppelläufigen Kolostoma beim ersten und durch ein Hartmann-Verfahren beim zweiten Patienten behandelt. Letzterer Patient starb wegen Multiorganversagen 9 Tage nach der ersten Operation (insgesamt 30-Tages-Mortalität 2 %). Weitere Risikofaktoren waren Diabetes, Adipositas, Niereninsuffizienz und Sodbrennen.

Tabelle 25: Postoperative Komplikationen

	Alle Patienten (n = 50)	Kolonkarzinom (n = 22)	Rektumkarzinom (n = 28)	Komplette Laparoskopische Resektion (n = 39)	Konversion (n = 11)
Chirurgische Komplikationen					
Anastomoseninsuffizienz	7 (14 %)	3 (14 %)	4 (14 %)	6 (15 %)	1 (9 %)
Mechanischer Ileus	1 (2 %)	1 (5 %)	0	1 (3 %)	0
Reoperation aufgrund Anastomoseninsuffizienz	4 (8 %)	2 (9 %)	2 (7 %)	4 (10 %)	0
Reoperation wegen Darmverletzung	1 (2 %)	0	1 (4 %)	1 (3 %)	0
Reoperation wegen mechanischem Ileus	1 (2 %)	1 (5 %)	0	1 (3 %)	0
Wundinfektion	6 (12 %)	3 (14 %)	3 (11 %)	5 (13 %)	1 (9 %)
Intraabdomineller Abszess	3 (6 %)	1 (5 %)	2 (7 %)	3 (8 %)	0
Wunddehiszenz	2 (4 %)	0	2 (7 %)	1 (3 %)	1 (9 %)
Kolonischämie	1 (2 %)	0	1 (4 %)	1 (3 %)	0
Urologisch	4 (8 %)	0	4 (14 %)	3 (8 %)	1 (9 %)
Nichtchirurgische Komplikation					
Pneumonie	2 (4 %)	1 (5 %)	1 (4 %)	2 (5 %)	0
Kardial	1 (2 %)	0	1 (4 %)	1 (3 %)	0
Neurologisch	3 (6 %)	1 (5 %)	2 (7 %)	2 (5 %)	1 (9 %)

Abbildung 39: Chirurgische postoperative Komplikationen

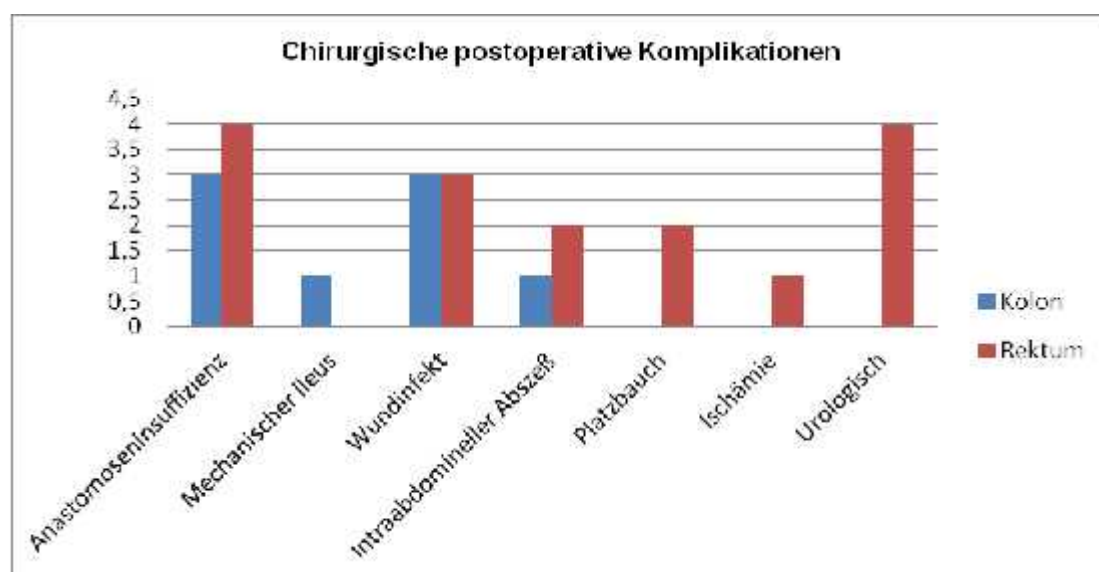
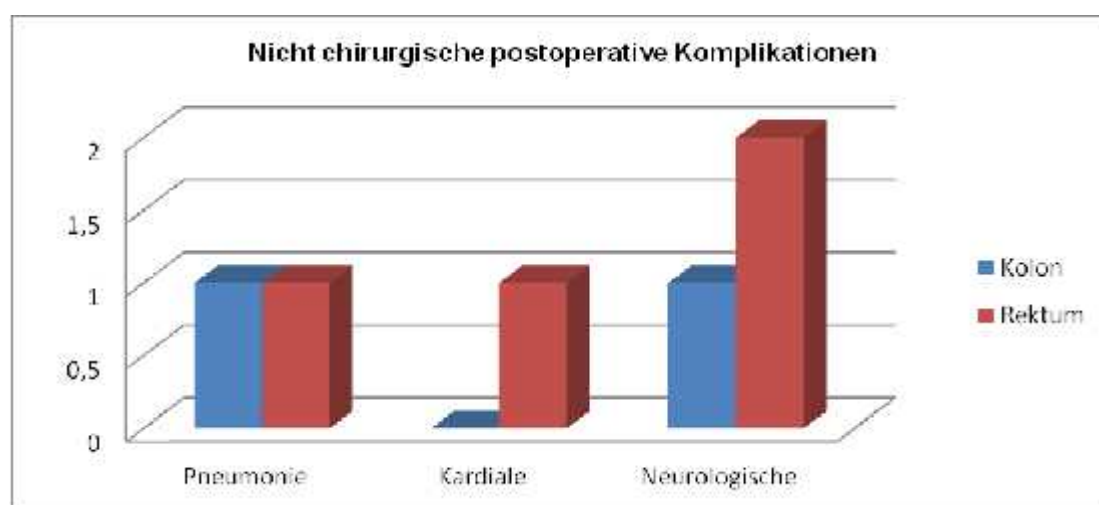


Abbildung 40: Nichtchirurgische postoperative Komplikationen



II.6. Rezidive und Langzeitüberleben

Nach einem medianen Follow-up von 84 Monate wurde ein lokales Rezidiv in 6 % (alle 3 Patienten nach Multiviszeralresektionen, einer nach abdominoperineale Extirpation, 2 nach tiefer anteriorer Resektion) diagnostiziert und Fernmetastasen bei 8 % der Patienten, die mit einer kurativen Intention behandelt wurden. Extraluminales lokales Rezidiv wurde exklusiv bei 3 Patienten mit Rektumkarzinom (11 %) 14, 20 und 34 Monate nach der Operation diagnostiziert. Einer dieser Patienten hatte eine lokale R1-Resektion nach tiefer anteriorer Rektumresektion. Für die Behandlung der lokalen Rezidiven und metachronen Lungenmetastasen erhielt ein Patient nach abdominoperinealer Rektumextirpation eine palliative Chemotherapie. Die übrigen Patienten wurden durch Extirpation des Rektums und eine Radiochemotherapie behandelt. Fernmetastasen traten bei 3 Patienten mit Rektumkarzinom und bei einer Patientin mit Kolonkarzinom auf. Letztere Patientin hatte Metastasen in der Leber und im linken Ovar, die durch eine Operation, Radiofrequenzablation und Chemotherapie behandelt wurden. Unter den Patienten mit Rektumkarzinom wurde einer mit Lebermetastasen, einer mit Lungenmetastasen und einer mit Leber- und Lungenmetastasen diagnostiziert. Alle diese Patienten erhielten eine palliative Chemotherapie.

Die Gesamtüberlebensrate für alle Patienten betrug 77 % nach 1 Jahr (Kolonkarzinom 66 % vs. 86 % Rektumkarzinom), 41 % nach 5 Jahren (Kolonkarzinom 54 % vs. Rektumkarzinom 30 %), und 35 % nach 10 Jahren (Kolonkarzinom 54 % vs. Rektumkarzinom 18 %). Patienten, die sich einer kurativen Resektion unterzogen hatten, zeigten eine Gesamtüberlebensrate von 97 % nach 1 Jahr, 62 % nach 5 Jahren und 53 % nach 10 Jahren.

Die Morbidität bei Patienten mit Rektumkarzinom war höher als die bei Patienten mit Kolonkarzinom.

Tabelle 26: Mortalität und Morbidität

	Alle Patienten (n = 50)	Kolonkarzinom (n = 22)	Rektumkarzinom (n = 28)	komplette Laparoskopische Resektion (n = 39)	Konversion (n = 11)
Morbidität	17 (34 %)	4 (18 %)	13 (46 %)	14 (36 %)	3 (27 %)
Mortalität	1 (2 %)	0	1 (4 %)	1 (3 %)	0

II.7. Diskussion

Die aktuelle Studie umfasst 50 Patienten mit klinischem Verdacht oder pathologisch bewiesenen T4-kolorektalen Adenokarzinomen, die laparoskopisch gestützte Resektion mit zum Teil gleichzeitiger Multiviszeralresektion mit einer medianen Follow-up-Zeit von 84 Monaten erhielten.

Bis jetzt gibt es nur wenige Studien mit der Frage, ob die laparoskopische Chirurgie bei lokal fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom möglich und onkologisch sinnvoll ist. Bei der Literatursuche konnten vier retrospektive Studien mit akzeptabler Patientenanzahl und angemessener Follow-up-Analyse der perioperativen Ergebnisse, frühen onkologischen Ergebnissen und Langzeitüberleben gefunden werden[72-74].

7.1 Technische Probleme einschließlich der Umwandlung

Die relativ hohe Konversionsrate von 22 % in der vorliegenden Studie ist vergleichbar mit einigen veröffentlichten Daten für einzelne Organe mit offenen und laparoskopischen kolorektalen Resektionen [70, 75, 76]. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei den meisten der konvertierten Patienten ($n = 7/11$) die Operation ausschließlich laparoskopisch begonnen wurde, aber sobald eine adäquate onkologische Resektion nicht möglich erschien, zur offenen Resektion gewechselt wurde. Alle diese sieben Patienten wurden in einer palliativen Absicht operiert und in 4 Fällen wurde eine R0-Resektion erreicht. Die Konversionsrate von 8 % für Kolon -und Rektumkarzinom konnte erreicht werden, wenn man nur die Patienten, bei denen eine Konversion erforderlich war, aufgrund intraoperativer technischer Probleme ($n = 4$). Dieses Ergebnis stimmt mit dem Bericht von Kim et al. überein, der eine Konversionsrate von 7,9 % in einem Kollektiv von 38 Patienten [73] beschreibt.

In diesem Zusammenhang ist eine strenge Auswahl der Patienten unerlässlich, um die Konversionsrate so niedrig wie möglich zu halten. Die Konversion zeigt eine höhere Morbidität und kann das Patienten-Outcome negativ beeinflussen [70, 76]. Im Gegensatz dazu beschreiben Ng et al. in ihrer Studie mit 146 Patienten und einer Konversionsrate von 16 %, dass T4-Tumoren nicht grundsätzlich als Risikofaktor für die Konversion zu sehen sind. Darüber hinaus deuten die Langzeitergebnisse der Studie darauf hin, dass das fortgeschrittene Kolonkarzinom selbst das Überleben mehr negativ beeinflusst als die Konversion selber [68].

Deshalb sollte im Falle, dass eine En-bloc-Resektion im Rahmen einer Laparoskopie nicht möglich erscheint, eine Konversion sofort durchgeführt werden, um eine Verletzung der onkologischen Kriterien zu vermeiden.

7.2 Morbidität

Einerseits wird die Weitläufigkeit dieser Art von Operation mit einer hohen Morbidität verbunden, andererseits gibt es eine unmittelbare Gefahr der Eröffnung der Läsion wegen der lokalen Tumorgroße, die mit konsekutiven prognostischen Nachteilen für den Patienten verbunden ist. In dieser Studie kam es intraoperativ zu keiner Eröffnung des Tumors. Nur zwei Patienten zeigten eine bereits vorhandene Perforation der Läsion mit einem intraabdominellen Abszess. Die Operationszeit war mit der der zuvor veröffentlichten Daten vergleichbar. Nur Ng et al. zeigen eine niedrigere Durchschnittsoperationszeit von 125 Minuten [74]. Doch in dieser Studie achten die Autoren weder auf den BMI der Patienten noch auf die Tumorgroße. Sicherlich hängt die Operationszeit von der Erfahrung des Chirurgen, aber auch von patientenbezogenen Faktoren wie z. B. BMI, Tumorgroße, Tumorlokalisation und Ausmaß der Multiviszeralresektion ab.

Ein weiterer Faktor ist die Notwendigkeit der Bluttransfusion. Trotz des Verhältnisses von 50 % für Multiviszeralresektionen war nur bei 5 Patienten (10 %) eine Transfusion intraoperativ erforderlich. Dies stimmt mit dem Bericht von Kim et al. überein, der eine perioperative Transfusionsrate von 10,5 % für Patienten mit laparoskopischen Resektionen bei lokal fortgeschrittenem Kolonkarzinom beschreibt. In dieser Studie beschreiben die Autoren eine signifikant geringere Transfusionsrate im Vergleich zur offenen Resektion [73]. In der Literatur wird die Transfusionsrate bei offenen und laparoskopischen multiviszeralen Resektionen als im Bereich von 20 bis 70 % liegend beschrieben [77, 78].

Insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die eine Multiviszeralresektion erforderlich machen, ist die allgemeine Komplikationsrate von großer Bedeutung. In dieser Studie entwickelten 34 % der Patienten postoperative Komplikationen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den zuvor veröffentlichten Daten, die eine Komplikationsrate von 15 bis 44 % nach offenen und laparoskopischen Resektionen [73, 74] beschreiben. Im Vergleich zu früheren Untersuchungen zeigte sich bei der vorliegenden Studie eine höhere Anzahl an multiviszeralen Resektionen (50 %). Dementsprechend reflektiert sich die postoperative Komplikationsrate nach diesen erweiterten Resektionen. In der Literatur wird die Komplikationsrate nach einer laparoskopischen multiviszeralen Resektion im Bereich von 15 % bis 41 % beschrieben [72-74]. Die offenen Multiviszeralresektionen bei T4-Tumoren sind mit einer hohen postoperativen Morbidität [78-80] verbunden. Allerdings betrachten einige Autoren die erweiterten Resektionen grundsätzlich nicht als Risikofaktor für eine hohe Komplikationsrate [72].

Eine der wichtigsten chirurgischen Komplikationen nach der kolorektalen Resektion ist die Anastomoseninsuffizienz. In unserer Studie entwickelten 14 % der Patienten mit Kolon- und Rektumkarzinom ein Anastomosenleakage. Dies war mit zuvor veröffentlichten Daten vergleichbar [72].

7.3 Onkologische Ergebnisse

Die mittelfristigen und langfristigen onkologischen Ergebnisse, insbesondere die lokale Rezidivrate und das Überleben, sind unerlässlich, um die Qualität der Operation und die Prognose bestimmen zu können. In unserer Studie lag die Lokalrezidivrate bei 6 %. Extraluminales lokales Rezidiv war ausschließlich bei 3 Patienten mit Rektumkarzinom aufgetreten. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit den zuvor für kolorektale Resektionen veröffentlichten Daten [67, 68, 69]. In der Literatur variiert die Lokalrezidivrate für in benachbarten Organen infiltrierende kolorektale Resektionen mit T4-Tumoren zwischen 11 % und 51 % [77].

Bei 80 % der Patienten konnte eine R0-Resektion erreicht werden. 8 Patienten (16 %) hatten eine R1-Resektion, 5 Patienten von ihnen wurden mit einem palliativen Ansatz reseziert und nur einer von ihnen bekam ein Lokalrezidiv. Ähnliche Ergebnisse wurden durch Bretagnol et al. in einer Studie mit 39 Patienten mit Kolonkarzinom-T4-Stadium sowie einer R1-Resektionsrate von 13 % gezeigt. In der Literatur erstreckt sich die R1-Resektionsrate für offene kolorektalen Resektion von 25 bis 50 % [79, 80].

Die Gesamtüberlebensrate unseres Patientenguts mit kurativer Resektion lag bei 62,2 % und ist vergleichbar mit den Daten des National Cancer Institute der USA, die eine 5-Jahres-Überlebensrate von 79,7 % und 58,3 % für Stadium II und III nach offener Resektion zeigen. Autoren der Studie Clasicc beschreiben eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 60,3 % bei Patienten mit laparoskopischer Resektion [81]. Das 10-Jahres-Follow-up dieser Studie zeigte ein Gesamtüberleben von 82,7 Monaten in der laparoskopischen Gruppe.

Zusätzlich gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Rektumkarzinom, egal ob mit einer anterioren Resektion oder abdominoperinealen Resektion [68]. Darüber hinaus legen einige Autoren nahe, dass die Laparoskopie an sich die onkologischen Ergebnisse in einer positiven Art und Weise durch weniger aggressive Immunsuppression beeinflusse (73). In diesem Zusammenhang berichten mehrere andere Studien eine bessere Überlebensrate für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III [77, 82, 83].

Abbildung 41: Gesamtüberlebenszeit, alle Patienten mit kurativer Resektion, Kolon vs. Rektumkarzinom (%)

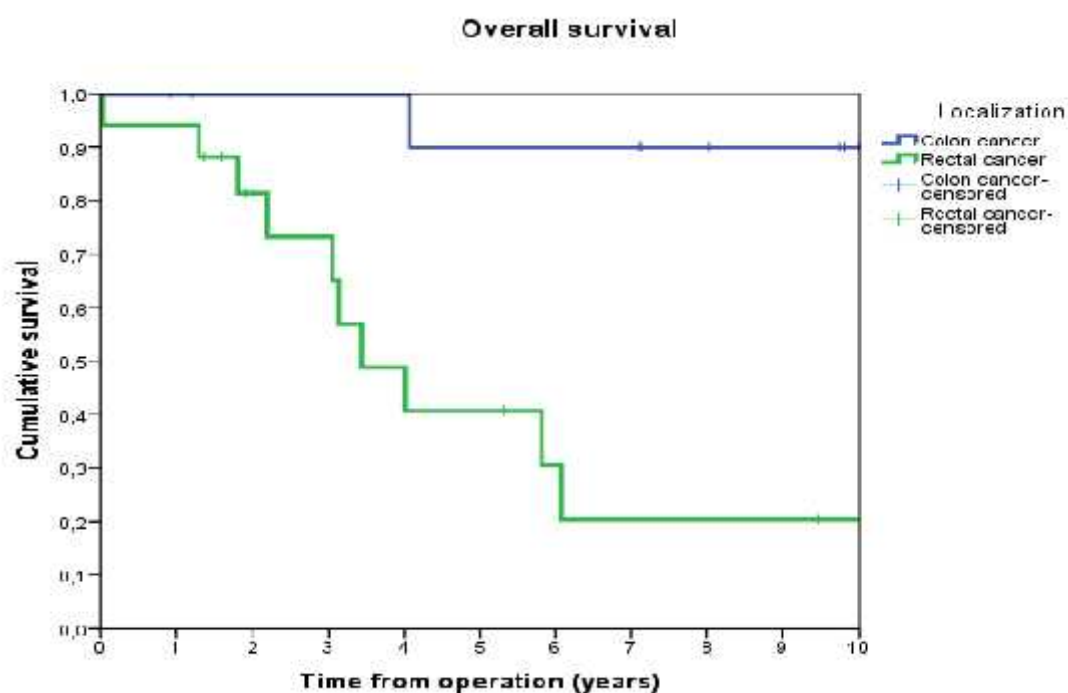


Tabelle 27 : Überlebensraten

	Alle Patienten kurativ (n = 30)*	Kolonkarzinom kurativ (n = 13)	Rektumkarzinom kurativ (n = 17)*
1-Jahres-Überleben	96.6	100.0	94.1
5- Jahres-Überleben	62.2	90.0	40.7
10- Jahres-Überleben	52.6	90.0	20.4

* 1 Patient mit Kolonkarzinom ging während der Follow-up-Untersuchung verloren

Abbildung 42: Überleben getrennt nach Resektionsintention

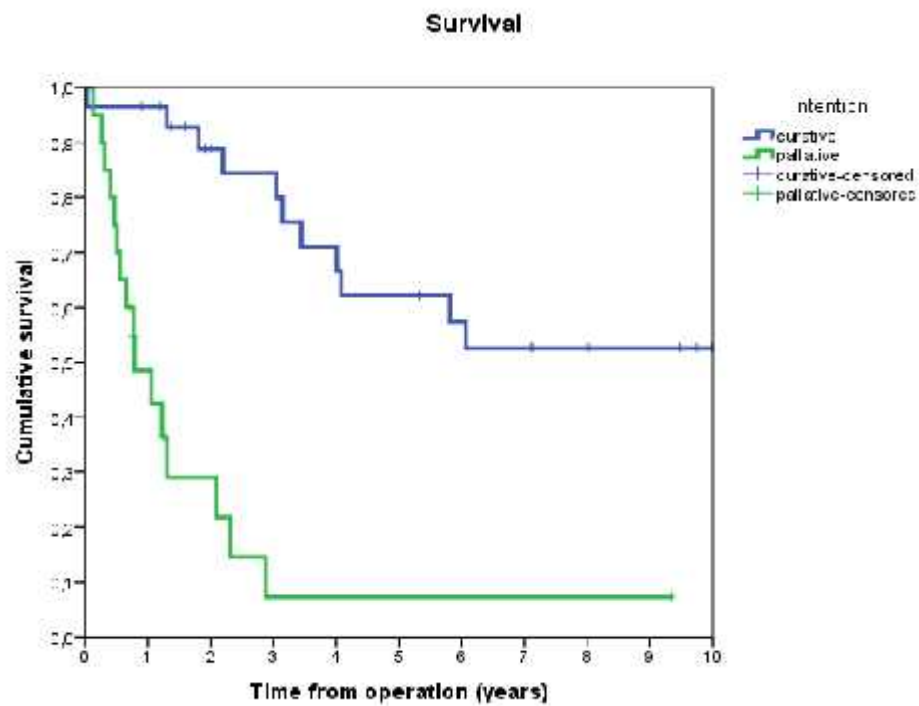


Tabelle 28: Überleben getrennt nach kurativer oder palliativer Resektion

Intention	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
kurativ	30	11	19	63,3 %
palliativ	20	16	4	20,0 %
Gesamt	50	27	23	46,0 %

7.4 Einschränkungen

Wir sind uns der Grenzen unserer aktuellen Studie vor allem durch ihr retrospektives Design, das einzige Zentrum und die Heterogenität der Studiengruppe bewusst. Einerseits präsentieren wir Daten von Patienten mit einer kurativen und palliativen Absicht, was die Validität der onkologischen Ergebnisse einschränkt. Andererseits wurden Patienten mit Rektum- und Kolonkarzinom in die Analyse einbezogen, zwei Tumorentitäten, die sich hinsichtlich der präoperativen Behandlungsstrategien, des chirurgischen Schwierigkeitsgrad, der Morbidität und der langfristigen Ergebnisse unterscheiden.

Dennoch sind wir davon überzeugt, dass T4 kolorektalen Tumoren eine Einschränkung darstellen kann, jedoch auf keinen Fall eine Kontraindikation für die laparoskopische Resektion. Bis heute sind frühere Bauchoperationen, Ileus oder Tumorenperforation Kontraindikationen für die minimalinvasive kolorektale Chirurgie.

I+II Litheraturverzeichnis:

1. Graeven U, Schmiegel W (2000) Das Kolonkarzinom Konsens der therapeutischen Strategien Springer Verlag, Der Internist. 41, Number 9 / August 2000:876-885.
2. Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit der Dachdokumentation Krebs beim Robert Koch-Institut (2006) Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe.
3. Andreoni B, Chiappa A, Bertani E, Bellomi M, Orecchia R, Zampino M, Fazio N, Venturino M, Orsi F, Sonzogni A, Pace U, Monfardini L (2007) Surgical outcomes for colon and rectal cancer over a decade: results from a consecutive monocentric experience in 902 unselected patients World J Surg Oncol. 5:73.
4. Link KH, Sagban TA, Morschel M, Tischbirek K, Holtappels M, Apell V, Zayed K, Kornmann M, Staib L (2005) Colon cancer: survival after curative surgery Langenbecks Arch Surg. 390:83-93.
5. Lorenzo-Zuniga V, De Vega VM, Boix J (2010) Changing trends in polypoid colorectal cancer diagnosed by colonoscopy Colorectal Dis.
6. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Geissler S, Meyer L, Jost J, Ulrich B, Gastinger I, Kockerling F, Lippert H (2002) Prospective multi-center study colon/rectum carcinoma (primary tumors)--Results of the year 2000 Zentralbl Chir. 127:332-349.
7. Perea J, Alvaro E, Rodriguez Y, Gravalos C, Sanchez-Tome E, Rivera B, Colina F, Carbonell P, Gonzalez-Sarmiento R, Hidalgo M, Urioste M (2010) Approach to early-onset colorectal cancer: clinicopathological, familial, molecular and immunohistochemical characteristics World J Gastroenterol. 16:3697-3703.
8. Staib L, Link KH, Blatz A, Begger HG (2002) Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients--monoinstitutional experience World J Surg. 26:59-66.
9. Astler VB, Collier FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and the rectum. Ann Surg 139: 846-852 (1954)
10. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6. Auflage, Springer, New York, S.113-124 (2002)
11. Gall FP, Tonak J, Altendorf A: Multiviszeral resections in colorectal cancer. Dis Colon Rectum 30: 337-341 (1987)
12. Gebhardt C, Meyer W, Ruckriegel S, Meier U: Multiviszeral resection of advanced colorectal carcinoma. Langenbecks Arch Surg 384: 194-199 (1999).
13. Izbicki JR, Hosch SB, Knoefel WT, Passlick B, Bloechle C, Broelsch CE: Extended resections are beneficial for patients with locally advanced colorectal cancer. Dis Colon Rectum 38: 1251-1256 (1995)
14. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C: Multiviszeral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. Ann Surg 235: 217-225 (2002)
15. Lopez MJ, Monafa WW: Role of extended resection in the initial treatment of locally advanced colorectal carcinoma. Surgery 113: 365-372 (1993)
16. Rowe VL, Frost DB, Huang S: Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. Ann Surg Oncol 4: 131-136 (1997)

- 17.** Friedenreich CM, Orenstein MR (2002) Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms J Nutr. 132:3456S-3464S.
- 18.** Schmiegel W-H, Deutsche Krebshilfe e.V.. S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. Deutsche medizinische Wochenschrift, Jg. 130, Suppl. 1. 2005, Stuttgart: Thieme. 53 S.
- 19.** Sieg A, Theilmeier A (2006) Results of colonoscopy screening in 2005--an Internet- based documentation Dtsch Med Wochenschr. 131:379-383.
- 20.** Marquez-Villalobos FO, Ambriz-Gonzalez G, Romo-Sandoval HV, Velazquez- Ramirez GA, Alvarez-Villasenor AS, Gonzalez-Ojeda A (2008) Clinical predictors of staging in colorectal cancer Cir Cir. 76:311-315.
- 21.** Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ (2005) Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study Br J Cancer. 93:399- 405.
- 22.** Olde Bekkink M, McCowan C, Falk GA, Teljeur C, Van de Laar FA, Fahey T (2010) Diagnostic accuracy systematic review of rectal bleeding in combination with other symptoms, signs and tests in relation to colorectal cancer Br J Cancer. 102:48- 58.
- 23.** Radu V, Ion D, Serban MB, Ciurea M (2010) Locally aggressive colonic and rectal cancer--clinical trial J Med Life. 3:314-319.
- 24.** Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN (2002) Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force Ann Intern Med. 137:132-141.
- 25.** Church JM, Gibbs P, Chao MW, Tjandra JJ (2003) Optimizing the outcome for patients with rectal cancer Dis Colon Rectum. 46:389-402.
- 26.** Schmiegel W-H, Deutsche Krebshilfe e.V.. S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. Deutsche medizinische Wochenschrift, Jg. 130, Suppl. 1. 2005, Stuttgart: Thieme. 53 S.
- 27.** Yamasaki M, Nonogaki H, Hara K, Naruse Y, Hara H, Suematsu S, Yanase T, Otou T (2005) Study of the usefulness of large intestine screening inspections using multi- slice CT (MSCT) Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi. 61:852-860.
- 28.** Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP (1989) Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule Cell. 57:327-334.
- 29.** Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC (1998) Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer Br J Cancer. 78:1346-1349.
- 30.** Treska V, Topolcan O, Stanislav K, Liska V, Holubec L (2009) Preoperative tumor markers as prognostic factors of colorectal liver metastases Hepatogastroenterology. 56:317-320.
- 31.** Schumpelick V. Kurzlehrbuch Chirurgie, 181 Tabellen. 2006 [cited; 7., korr. Aufl. [XXVIII, 947 S.].
- 32.** Schalhorn A, Siebeck M, Bumm R, Gross M, Heiss M, Huber F, Kolonkarzinome, Manual Gastrointestinale Tumoren. 2005: Tumorzentrum München. S. 215-234.
- 33.** Becker H, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, Chirurgische Onkologie. Kolonkarzinom. 2001: Thieme Verlag. S. 399-438.
- 34.** Reutter K-H, Chirurgie - Intensivkurs zur Weiterbildung. 5., überarbeitete und aktualisierte Aufl. ed. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. XVI, 422 S.

- 35.** Renner K, Ausch C, Rosen HR, Perik E, Hochwarter G, Schiessel R, Firbas W (2003) Collateral circulation of the left colon: historic considerations and actual clinical significance Chirurg. 74:575-578.
- 36.** Reutter K-H, Chirurgie - Intensivkurs zur Weiterbildung. 5., überarbeitete und aktualisierte Aufl. ed. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. XVI, 422 S.
- 37.** Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA (2007) Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review J Natl Cancer Inst. 99:433-441.
- 38.** Wong SK, Jalaludin BB, Henderson CJ, Morgan MJ, Berthelsen AS, Issac MM, Kneebone A (2008) Direct tumor invasion in colon cancer: correlation with tumor spread and survival Dis Colon Rectum. 51:1331-1338.
- 39.** Compton C (2005) Pathology and prognostics determinants of colorectal cancer.
- 40.** Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften: Kolorektales Karzinom. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 021/007 Entwicklungsstufe: 3+IDA, <http://leitlinien.net/> (2004)
- 41.** Schlag PM, Projektgruppe: Gastrointestinale Tumoren: Kolorektale Karzinome: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Tumor Zentrum Berlin e.V. (Hrsg.), 2. Auflage, Berlin, S. 1-22 (2002)
- 42.** Heald RJ, Karanjia, ND: Results of radical surgery for rectal cancer. World J Surg **16**: 848-857 (1992)
- 43.** Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med **345**: 638-646 (2001).
- 44.** Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP (1989) Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule Cell. 57:327-334.
- 45.** Köckerling F, Hermanek P, Thom N, Gall FP: Abdominale multiviszzerale Resektion beim Kolonkarzinom. Langenbecks Arch Chir: 79-82 (1992)
- 46.** Köckerling F, Schug C, Hohenberger W: Multiviszzerale Resektion beim Kolonkarzinom - Grenzen und Techniken. Beger HG, Rühland D, Siewert JR (Hrsg.) Kolon- und Rektumchirurgie - Kurs der DGVC, München, S. 44- 50 (1999)
- 47.** Polk HC: Extended resection for selected adenocarcinomas of the large bowel. Ann Surg **175**: 892-899 (1972)
- 48.** Eisenberg SB, Kraybill WG, Lopez MJ: Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. Surgery **108**: 779-786 (1990)
- 49.** Hermanek P: Multiviszzerale Resektion beim kolorektalen Karzinom - Erfahrungen der SGKRK-Studie. Langenbecks Arch Chir: 95-100 (1992)
- 50.** Deutsche Krebsgesellschaft e.V: Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2004, Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen. Junginger TH (Hrsg), Zuckerswerdt, München Bern Wien, S. 167-182 (2004)
- 51.** Schmiegel W, Pox C, Adler G, Fleig W, Fölsch UR, Fröhmmorgen P, Graeven U, Hohenberger W, Holstege A, Junginger T, Kühlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann JF, Sauer R, Sauerbruch T, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK: S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. Z Gastroenterol **42**: 1129-1177 (2004)

- 52.** Interdisziplinäre Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (1999) Kolonkarzinom Springer Verlag, Der Onkologe. 5:348-358.
- 53.** Arbeitsgemeinschaft der deutschen Krebsgesellschaften: Aktualisierter Konsensus der CAO/AIO/ARO zur adjuvanten Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinom. Onkologie 22: 154-156 (1999)
- 54.** Junginger T, Hossfeld DK, Sauer R, Hermanek P: Adjuvante Therapie bei Kolon- und Rektumkarzinomen. Dt Ärztebl 96: A698-700 (1999)
- 55.** Hohenberger W, Thom N, Hermanek PS, Gall FP: Pelvic multiviszeral resection from the viewpoint of surgery. Langenbecks Arch Chir: 83-88 (1992).
- 56.** Beets-Tan RGH, Beets GL, Vliegen RFA, Kessels AGH, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CGMI, van Engelshoven JMA: Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 357: 497-504 (2001) .
- 57.** Kruschewski M, Pohlen U, Hotz HG, Ritz JP, Kroesen AJ, Buhr HJ: Results of multiviszeral resection of primary colorectal cancer. Zentralbl Chir 131: 217-222 (2006)
- 58.** Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K: Comparison of multiviszeral resection and standad operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. Dis Colon Rectum 47: 2055-2063 (2004)
- 59.** Poeze M, Houbiers JG, van de Velde CJ, Wobbes T, von Meyenfeldt MF: Radical resection of locally advanced colorectal cancer. Br J Surg 82: 1386- 1390 (1995)
- 60.** Schultheis KH, Ruckriegel S, Gebhardt C: Multiviszeral resection of advanced colorectal cancer. Langenbecks Arch Chir 379: 20-25 (1994)
- 61.** Helfritsch H, Bohm B, Thiele M, Altendorf-Hoffmann A, Scheele J: Results of the surgical therapy in advanced colorectal cancer. Zentralbl Chir 127: 302-306 (2002)
- 62.** Hagmuller E, Lorenz D, Sturm J, Richter A, Trede M: Langzeitüberleben nach chirurgischer Therapie von kolorektalen T4-Karzinomen. Zentralbl Chir 120: 815-820 (1995)
- 63.** Bokey EL, Chapuis PH, Fung C, Hughes WJ, Koorey SG, Brewer D, Newland RC: Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. Dis Colon Rectum 38: 380-386 (1995)
- 64.** Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L: Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921. J Clin Oncol 23: 5620-5627 (2005)
- 65.** Kruschewski M, Germer CT, Rieger H, Buhr HJ: Radical resection of colorectal carcinoma in the elderly. Chirurg 73: 241-244 (2002)
- 66** Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Statist Assoc 53: 457-481 (1958).
- 67** Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, Frizelle FA, Hewett PJ, McMurrick PJ, et al. Long-term outcomes of the australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. Ann Surg. Dec;256(6):915-9.

- 68** Green BL, Marshall HC, Collinson F, Quirke P, Guillou P, Jayne DG, et al. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer. *Br J Surg.* Jan;100(1):75-82.
- 69** Agha A, Furst A, Hierl J, Iesalnieks I, Glockzin G, Anthuber M, et al. Laparoscopic surgery for rectal cancer: oncological results and clinical outcome of 225 patients. *Surg Endosc.* 2008 Oct;22(10):2229-37.
- 70** Agha A, Furst A, Iesalnieks I, Fichtner-Feigl S, Ghali N, Krenz D, et al. Conversion rate in 300 laparoscopic rectal resections and its influence on morbidity and oncological outcome. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Apr;23(4):409-17.
- 71** Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G, Arnold D, Fleig W, et al. S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol.* Jan;48(1):65-136.
- 72** Bretagnol F, Dedieu A, Zappa M, Guedj N, Ferron M, Panis Y. T4 colorectal cancer: is laparoscopic resection contraindicated? *Colorectal Dis.* Feb;13(2):138-43.
- 73** Kim KY, Hwang DW, Park YK, Lee HS. A single surgeon's experience with 54 consecutive cases of multivisceral resection for locally advanced primary colorectal cancer: can the laparoscopic approach be performed safely? *Surg Endosc.* Feb;26(2):493-500.
- 74** Ng DC, Co CS, Cheung HY, Chung CC, Li MK. The outcome of laparoscopic colorectal resection in T4 cancer. *Colorectal Dis.* Oct;13(10):e349-52.
- 75** Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 20;25(21):3061-8.
- 76** Thorpe H, Jayne DG, Guillou PJ, Quirke P, Copeland J, Brown JM. Patient factors influencing conversion from laparoscopically assisted to open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2008 Feb;95(2):199-205.
- 77** Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg.* 2002 Feb;235(2):217-25.
- 78** Gezen C, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Seker M, Vural S, et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors. *World J Surg Oncol.* 10:39.
- 79** Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S. Aggressive surgical treatment for patients with T4 rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2003 Sep;5(5):427-31.
- 80** Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borrás JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol.* 2009 Aug;92(2):148-63.
- 81** Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* Nov;97(11):1638-45.
- 82** Han SA, Lee WY, Park CM, Yun SH, Chun HK. Comparison of immunologic outcomes of laparoscopic vs open approaches in clinical stage III colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* May;25(5):631-8.
- 83** Laurent C, Leblanc F, Wutrich P, Scheffler M, Rullier E. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: long-term oncologic results. *Ann Surg.* 2009 Jul;250(1):54-61.

I+II Abbildungsverzeichnis

Kapitel I

Abbildung 1: Lokalisation des Tumors im Kolon und Rektum, getrennt nach Art der Resektion	16
Abbildung 2 : Geschlechtsverteilung getrennt nach Art der Operation, Anzahl der Männer und Frauen in beiden Gruppen.	21
Abbildung 3: ASA-Verteilung im Gesamtkollektiv, getrennt nach Art der Resektion	21
Abbildung 4: Verteilung der UICC-Stadien I-IV , getrennt nach Art Der Resektion	21
Abbildung 5: Verteilung des N-Status, getrennt nach Art der Resektion	21
Abbildung 6: Verteilung des M-Status nach Art der Resektion	22
Abbildung 7: Verteilung der Grading getrennt nach Art der Resektion	22
Abbildung 8 :Anzahl der multiviszeral resezierten Organe	24
Abbildung 9: Tumordinfiltration in resezierten Nachbarorganen, getrennt nach Rektum und Kolon	25
Abbildung 10: Verteilung der Radikalität, getrennt nach Lokalisation und Art der Resektion	26
Abbildung 11: Postoperative Transfusion im Patientengut, getrennt nach Art der Resektion	28
Abbildung 12: Operationdauer, getrennt nach Art der Resektion	28
Abbildung 13: ICU Aufenthalt, getrennt nach Art der Resektion	28
Abbildung 14: Stationärer Aufenthalt, getrennt nach Art der Resektion	28
Abbildung 15: Postoperative Komplikationsrate , getrennt nach Art der Resektion	31
Abbildung 16: Reoperationen , getrennt nach Art der Resektion	31
Abbildung 17: Mortalität , getrennt nach Art der Resektion	31
Abbildung 18: Neoadjuvante Therapie getrennt nach Art der Resektion	32
Abbildung 19: Adjuvante Therapie getrennt nach Art der Resektion	32
Abbildung 20: Übersicht der Rezidivraten der Patienten, getrennt nach Art der Resektion	34
Abbildung 21: Rezidivfreie 5 Jahres-Überlebensrate aller Patienten nach Kaplan und Meier, getrennt nach Lokalisation und Art der Resektion.	35
Abbildung 22: Überlebensrate aller Patienten nach Kaplan und Meier, getrennt nach Lokalisation und Art der Resektion	36

Abbildung 23: 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate der extended-resection-Gruppe abhängig von dem histopathologischen Ergebnis	37
Abbildung 24: Morbidität und Letalität multiviszeraler Resektionen. Vergleich von ausgewählten Studien mit den Ergebnissen der Universität Regensburg. Angaben in Prozent	42
Abbildung 25: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten kurativ multiviszeral resezierter kolorektaler Karzinome einzelner Studien. Angaben in Prozent.	44
Kapitel II	
Abbildung 26: Onkologische Patientencharakteristika über Tumorlokalisierung und peripheren Metastasen	50
Abbildung 27: Geschlechtsverteilung im Patientengut	54
Abbildung 28: ASA-Klassifikation	55
Abbildung 29 : Anschließende Behandlung	55
Abbildung 30: UICC-Stadium	55
Abbildung 31 : Verteilung des N-Status	57
Abbildung 32: Verteilung des G-Status	57
Abbildung 33 : Lokale Resektion	57
Abbildung 34: Wahre Infiltration	58
Abbildung 35: Beispiel eines Patienten mit einem Rektumkarzinom T4 mit Infiltration der Gebärmutter, die laparoskopische Multiviszeralresektionen erhalten	59
Abbildung 36: Operationsverfahren	61
Abbildung 37: Bluttransfusion	61
Abbildung: 38: Konversionsrate	61
Abbildung 39: Chirurgische postoperative Komplikationen	63
Abbildung 40: Nicht chirurgische postoperative Komplikationen	63
Abbildung 41: Gesamtüberlebenszeit, alle Patienten mit kurativer Resektion, Dickdarm vs Rektumkarzinom (%)	68
Abbildung 42: Überleben getrennt nach Resektionsintention	69

I+II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Klassifikation von kolorektalen Karzinomen	4
Tabelle 2: N-Klassifikation von kolorektalen Karzinomen	4
Tabelle 3 : M-Klassifikation von kolorektalen Karzinomen	4
Tabelle 4: TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms der WHO mit UICC- Stadieneinteilung von 1987, der Modifikation von 2002 sowie die Dukes-Stadieneinteilung von 1932	5
Tabelle 5 : Grenzwerte für CEA	6

Kapitel I

Tabelle 6: Onkologische Patientencharakteristika über Tumorlokalisation	15
Tabelle 7 : Primäre Lokalisation von kolorektalen Karzinomen	15
Tabelle 8: Fragebogen	16
Tabelle 9: Demografie und klinische und pathologische Faktoren	19
Tabelle 10: Betroffene Organe bzw. Organstrukturen bei multiviszeraler Operation unterteilt in resezierte und wahre und nicht wahre Infiltration. Mehrfachnennungen möglich. Angaben in Absolutzahlen und in Prozent mit Bezug auf die Anzahl des resezierten Organs	23
Tabelle 11: Tumorinfiltration in resezierten Nachbarorganen, getrennt nach Rektum und Kolon	25
Tabelle 12 : Durchgeführte Operationsverfahren im gesamten Patientengut (393 Patienten)	26
Tabelle 13: Postoperative Daten	27
Tabelle 14: Postoperative Komplikationen, Morbidität und Mortalität	30
Tabelle 15: Häufigkeit der Rezidive <u>(lokal und fern) aller Patienten</u> in Abhängigkeit des UICC-Stadiums, getrennt nach Art der Resektion	33
Tabelle 16: Art und Häufigkeit der Rezidive <u>aller Patienten</u> in Abhängigkeit der vorangegangenen postoperativen Therapie, getrennt nach Art der Resektion	34
Tabelle 17: 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten beider Gruppen, getrennt nach UICC-Stadium	36
Tabelle 18: : Anteil multiviszeraler Resektionen bei Patienten mit kolorektalem Karzinom, Auflistung einzelner Studien nach Studienzeitraum	39

Tabelle 19: Gegenüberstellung der vier häufigsten multiviszeralen Organresektionen bei kolorektalem Karzinom	40
--	----

Kapitel II

Tabelle 20: Literaturübersicht: perioperative und onkologische Ergebnisse nach laparoskopischer kolorektaler Resektion bei lokal fortgeschrittenem Tumor	52
Tabelle 21: Merkmale der Studienpopulation (klinische T 4-Tumoren)	54
Tabelle 22: Histopathologische Kriterien (n=50)	56
Tabelle 23: Zusätzlich resezierte Organe und Strukturen als Teil der Multiviszeralresektio (n=25/50)	58
Tabelle 24: Intra- und postoperative Daten (n=50)	60
Tabelle 25: Postoperative Komplikationen	62
Tabelle 26: Mortalität und Morbidität	64
Tabelle 27: Überlebensraten	68
Tabelle 28 : Überleben , getrennt nach kurativer oder palliativer Resektion	69

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. A. Agha für die Überlassung des Themas und die stets hilfsbereite und verständnisvolle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Fr .Dr. Thelen für die Hilfe bei der statistischen Datenauswertung sowie bei Herrn Dr. Gerken aus dem Tumorzentrum für die gute Zusammenarbeit.

Bei den Verwaltern des Archivs möchte ich mich herzlich bedanken für die Unterstützung bei der Aktenrecherche.

Und zuletzt ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken für die ständige Unterstützung während des Studiums, der Arbeit und meiner Doktorarbeit.